

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-76562

(43) 公開日 平成7年(1995)3月20日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 229/54		7537-4H		
A 6 1 K 31/16		9454-4C		
31/19	A E D	9454-4C		
31/235		9454-4C		
		8217-4C	C 0 7 D 209/ 48	
審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全 64 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平5-297856	(71) 出願人	390023146 チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト C I B A - G E I G Y A K T I E N G E S E L L S C H A F T スイス国 4002 バーゼル クリベックシュトラッセ 141
(22) 出願日	平成5年(1993)11月29日	(72) 発明者	ビルヘルム クンプ スイス国, 4105 ビールーベンケン, フリードリッヒーオゼールシュトラッセ 10
(31) 優先権主張番号	0 3 6 5 1 / 9 2 - 0	(74) 代理人	弁理士 宇井 正一 (外4名)
(32) 優先日	1992年11月27日		
(33) 優先権主張国	スイス (CH)		
		最終頁に続く	

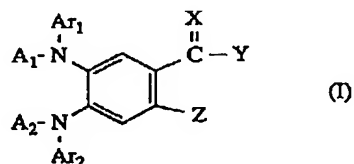
(54) 【発明の名称】 ジアミノ安息香酸誘導体

(57) 【要約】

【目的】 本発明はタンパク質キナーゼを阻害する新規化合物を提供する。

【構成】 本発明は次式 I の化合物

【化1】

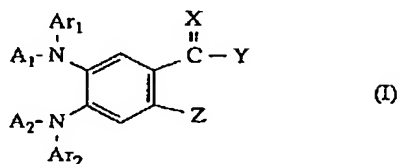


(式中、A₁ 及び A₂ は水素、未置換又は置換化低級アルキル、アルケニル、アルキニル、複素環式低級アルキル、アシル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニルであるか、又は一緒となって未置換もしくは置換化低級アルキレン；X が O 又は S；Y がアミノ、置換化アミノ、低級アルコキシ、又は未置換もしくは置換化低級アルキルチオ；Z が置換化メチル又はカルボキシル等である) に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式Iの化合物

【化1】



〔式中、A₁及びA₂は互いに独立して水素、未置換もしくは置換化低級アルキル、未置換もしくは置換化低級アルケニル、未置換もしくは置換化低級アルキニル、複素環式低級アルキル、アシル、低級アルキルスルホニルもしくはアリールスルホニルであるか、又はA₁及びA₂は一緒になって未置換もしくは置換化低級アルキレンであり；A₁及びA₂は互いに独立してアリール、ヘテロアリール又は未置換もしくは置換化シクロアルキルであり；XはO又はSであり、Yはアミノ、置換化アミノ、置換化低級アルコキシ又は未置換もしくは置換化低級アルキルチオであるか；又は更には、XがOそしてZが置換化メチルなら、Yはヒドロキシルであり；そしてZは置換化メチル、カルボキシル、エステル化カルボキシル、もしくはそのカルボニル基のオキソがチオに置き換えられている類似の基、又はアミド化カルボキシル、もしくはそのカルボニル基のオキソがチオに置き換えられている類似の基であるか；又はY及びZは共に1-オキサメチレンである（これはY位にある酸素を介して、及びZ位にあるメチレンの炭素原子を介して結合している）〕、

あるいは塩形成基が存在しているならばその塩、又は互変異性基が存在しているならばその互変異性体。

【請求項2】 前記式Iの化合物であって、A₁及びA₂が互いに独立して、水素、低級アルキル、置換化低級アルキルであって、以下の基、即ち、アミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、C₃-C₈シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ（ここでこのアルコキシ基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、ア

ミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ（ここでこの低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル低級アルキルチオ、低級アルカノイルチオ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、フェニル低級アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、チオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、ウレイド、ウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、チオウレイド、チオウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、アミジノ、アミジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、グアニジノ、グアニジノであって、その窒素原子のうちの1、2又は3個全てにおいて低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルで置換されているもの、オキソであって、A₁又はA₂を保有する窒素原子に結合している炭素上に結合していないもの、チオキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、低級アルカノイルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノー又はN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-低級アルカノイルヒドラゾノ、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ及び低級アルキルチオイミノより成る系列から選ばれる2個まで基により置換されている低級アルキルであるか；又は低級アルケニルもしくは低級アルキニル（それぞれは置換化低級アルキルに関して記載した基のいずれかにより置換されているか、又は未置換である）であるか；又は複素環式低級アルキルであって、複素環

が以下の基、即ち、ピロリル、2, 5-ジヒドロピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、例えば 1, 2, 3-, 1, 2, 4-もしくは 1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、例えば 1-もしくは 2-テトラゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジーン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S, S-ジオキソチオモルホリノ、1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル及び 1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルより成る系列から選ばれる基（ここでそれぞれは低級アルキルに末端結合しており、そして環の窒素原子を介して結合しており、更にそれぞれは、未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルカノイル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている）であるものであるか；あるいは A₁ と A₂ が一緒になって低級アルキレンであって未置換であるか又は、以下の基、即ち、低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ又はモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル（ここでこの低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ-低級アルキル、フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ-低級アルキル、フェニルアミノ、フェニルアミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、フェニルカルボニルアミノ-低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキル（その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより

一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル-低級アルコキシ、フェニル-低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、メルカプト、メルカプト-低級アルキル、低級アルキルチオ又は低級アルキルチオ-低級アルキル（その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル-低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ-低級アルキル、低級アルカノイルチオ、低級アルカノイルチオ-低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、フェニル-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、シアノ、シアノ-低級アルキル、カルバモイル、カルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル-低級アルキル、N-フェニルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル-低級アルキル、チオカルバモイル、チオカルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、ウレイド、ウレイド-低級アルキル、又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているウレイドもしくはウレイド-低級アルキル、チオウレイドもしくはチオウレイド-低級アルキル、又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているチオウレイドもしくはチオウレイド-低級アルキル、ヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル、又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル、アミジノもしくはアミジノ-低級アルキル、又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているアミジノもしくはアミジノ-低級アルキル、グアニジノもしくはグアニジノ-低級アルキル、又はそれぞれが窒素の原子のうちの 1, 2

又は3個全てにおいて低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているグアニジノもしくはグアニジノ-低級アルキル、オキソ、オキソ-低級アルキル、チオキソ、チオキソ-低級アルキル、イミノ、イミノ低級アルキル、低級アルキルイミノ、低級アルキルイミノ-低級アルキル、低級アルカノイルイミノ、低級アルカノイルイミノ-低級アルキル、ヒドロキシイミノ、ヒドロキシイミノ-低級アルキル、低級アルコキシイミノ、低級アルコキシイミノ-低級アルキル、ヒドラゾノ、ヒドラゾ低級アルキル、N-モノ-もしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-モノ-もしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ低級アルキル、N-低級アルカノイルヒドラゾノ、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、N-低級アルカノイルヒドラゾノ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ-低級アルキル、低級アルキルチオイミノ及び低級アルキルチオイミノ-低級アルキルより成る系列から選ばれる3個までの基により置換されている低級アルキレンを形成しており； A_{R_1} 及び A_{R_2} が互いに独立して、アリール、ヘテロアリールであって、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジリル、ピリミジニル及びトリアジニル（それぞれは、未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び/もしくはトリフルオメチルにより置換されている）より成る系列から選ばれるものであるか、又は C_3 - C_8 シクロアルキル（これは未置換であるか、又は低級アルコキシもしくはヒドロキシルにより置換されている）であり；XがO又はSであり；Yがアミノ、モノ-もしくはジ低級アルキルアミノ（ここで低級アルキルは未置換であるか又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されている）、 C_6 - C_7 シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ハロー低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子のうち的一方又は両方において、低級アルキル（これはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されてい

るか、未置換である）により又はアリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているものであるか、又はヒドロキシアミノ、低級アルコキシアミノ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である）、低級アルキレンアミノもしくは低級アルキレンアミノであって、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR'-$ （ここで R' は低級アルキル又は低級アルカノイルである）により中断されているもの、低級アルコキシ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、又は低級アルキルチオであって、未置換であるか、又はその低級アルキルチオ基においてヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているものであるか、又は更に、もしXが酸素そしてZが置換化メチルであるなら、Yがヒドロキシルであり；Zが置換化メチル〔ここでその置換基は、アミノ、モノ-もしくはジ低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ（ここでそのアルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ及び/又はジ

低級アルキルアミノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である)、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ(ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である)、シアノ、ウレイド、1-もしくは3-モノ低級アルキルウレイド、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキルにより置換されているもの、グアニジノ、グアニジノであってその窒素原子のうちの1, 2又は3個全てが低級アルキルによって置換されているもの; オキシ、イミノ、低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルヒドラゾノ及び低級アルキルチオイミノより成る系列から選ばれる)、カルボキシル、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルキルチオカルボニル(ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である)、アリールオキシカルボニルもしくはアリール-低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル(ここでその低級アルキルはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である)、C₆-C₇シクロアルキルアミノカルボニル、N-フェニル低級アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、ヒドラジノカルボニル、ヒドラジノカルボニル[ここでその窒素原子の一方又は両方又は、低級アルキル(これはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルス

ルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されているか又は未置換である)、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されている)、ヒドロキシアミノカルボニル、低級アルコキシアミノカルボニル(ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である)、低級アルキレンアミノカルボニル、又は低級アルキレンアミノカルボニルであって、-O-, -S-又は-NR'- (ここでR'は低級アルキル又は低アルカノイルである)により中断されているものであるか、あるいは上記の基の対応のチオ類似体(結合性カルボニル基がチオカルボニルに置き換えられているもの)であるか; あるいはYとZが一緒になって式-O-CH₂の二価基を形成しており(この酸素はYの箇所に結合しており、そしてメチレンの炭素はZの箇所に結合している); ここで、上記の基において、アリールはフェニルであり、これは未置であるか、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン(二個の隣接C原子に連結)、C₆-C₇シクロアルキル、フェニル-低級アルキルもしくはフェニル; ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/もしくはシアノにより置換されている低級アルキル; ヒドロキシル; 低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、フェニルオキシ、低級アルケニルオキシ、ハロー低級アルケニルオキシもしくは低級アルキニルオキシ; 低級アルキレンジオキシ(2個の隣接C原子に連結); 低級アルカノイルオキシ、フェニル-低級アルカノイルオキシもしくはフェニルカルボニルオキシ; メルカプト; 低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル; フェニル-低級アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニルもしくはベンゼンスルホニル; ハロゲン、ニトロ、アミノ; 低級アルキルアミノ、C₆-C₇シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ; ジ低級アルキルア

ミノ、N-低級アルキル-N-フェニルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ；低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ；低級アルカイル、フェニル-低級アルカイルもしくはフェニルカルボニル；カルボキシル；低級アルコキシカルボニル；カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイルもしくはN-フェニルカルバモイル；シアノ、ホスホリロキシであって、その隣原子において、ヒドロキシル、低級アルコキシ及びフェニル低級アルコキシ（例えばベンジルオキシ）より成る系列から互いに独立して選ばれる2個の基により置換されているもの、又はホスホリロキシであって、その隣原子においてフェニルレン-1, 2-ジオキシにより置換されているもの、スルホ（SO₂H）；低級アルコキシスルホニル；スルファモイル、N-低級アルキルスルファモイル、N、N-ジ低級アルキルスルファモイル及びN-フェニルスルファモイルより成る群から選ばれる1又は数個の置換基により置換されているものであり、ここでこれらの置換基におけるフェニル基がそれぞれの場合において未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている、請求項1に記載の化合物、又は塩形成基が存在しているならばその塩、又は互変異性基が存在しているならばその互変異性体。

【請求項3】 前記式Iの化合物であって、A₁及びA₂が互いに独立して、水素、低級アルキルであってアミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルカンスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、C₆-C₇シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ（ここでこのアルコキシ基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換

されているか、又は未置換である）、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ（ここでこの低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル低級アルキルチオ、低級アルカノイルチオ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、フェニル低級アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、チオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、ウレイド、ウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、チオウレイド、チオウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、グアニジノ、グアニジノであって、その窒素原子のうちの1, 2又は3個全てにおいて低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルで置換されているもの、オキソであって、A₁又はA₂を保有する窒素原子に結合している炭素上に結合していないもの、チオキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、低級アルカノイルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノ-又はN、N-ジ-低級アルキルヒドラゾノ、N-低級アルカノイルヒドラゾノ及び低級アルキルチオイミノより成る系列から選ばれる2個まで基により置換されている低級アルキルであり；A₁及びA₂が互いに独立してアリール又はヘテロアリールであり；XがOであり；Yがアミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ヒドラジノ又はヒドロキシー低級アルコキシであるか、又は更に、Zがメチルのとき、Yがヒドロキシルであり；そしてZが置換化メチル、カルボキシル又はエステル化カルボキシルであるか、又はYとZと一緒になって式-O-CH₂-の二価基を形成しており（この酸素はYの箇所結合しており、そしてメチレンの炭素はZの箇所結合している）；アリールがフェニルであり、これは未置であるか、又は低級アルキル、低級アル

ケニル、低級アルキニル、低級アルキレン（2個の隣接C原子に連結）、 C_6-C_7 シクロアルキル、フェニル-低級アルキルもしくはフェニル；ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されている低級アルキル；ヒドロキシル；低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、フェニルオキシ、低級アルケニルオキシ、ハロー低級アルケニルオキシもしくは低級アルキニルオキシ；低級アルキレンジオキシ（2個の隣接C原子に連結）；低級アルカノイルオキシ、フェニル-低級アルカノイルオキシもしくはフェニルカルボニルオキシ；メルカプト；低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル；フェニル-低級アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニルもしくはベンゼンスルホニル；ハロゲン、ニトロ、アミノ；低級アルキルアミノ、 C_6-C_7 シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ；ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ；低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ；低級アルカイル、フェニル-低級アルカイルもしくはフェニルカルボニル；カルボキシル；低級アルコキシカルボニル；カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイルもしくはN-フェニルカルバモイル；シアノ、ホスホロキシであって、その隣原子において、ヒドロキシル、低級アルコキシ及びフェニル低級アルコキシ（例えばベンジルオキシ）より成る系列から互いに独立して選ばれる2個の基により置換されているもの、又はホスホロキシであって、その隣原子においてフェニルレン-1, 2-ジオキシにより置換されているもの、スルホ；低級アルコキシスルホニル；スルファモイル、N-低級アルキルスルファモイル、N、N-ジ低級アルキルスルファモイル及びN-フェニルスルファモイルより成る群から選ばれる1又は数個の置換基により置換されているものであり、ここでこれらの置換基におけるフェニル基がそれぞれの場合において未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されており、そしてヘテロアリアルが5-又は6員環であって、3個まで環素原子を有し、環の炭素原子を介して結合して

おり、そしてこれは未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されることがありうる；請求項1に記載の化合物、又は塩形成基が存在しているならばその塩、又は互変異性基が存在しているならばその互変異性体。

【請求項4】 下記の名称を有する化合物

- 4, 5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタル酸ジアミド、
- 10 ビス（2-ヒドロキシエチル）-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート、
- 2, 3-ジカルボキシレート、
- 4, 5-ジアニノフタル酸ジアミド、
- 4, 5-ビス（2-ヨードアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（3-ヨードアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-ヨードアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-メトキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 20 4, 5-ビス（3-メトキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-メトキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-シアノアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（3-シアノアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-シアノアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-フルオロアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（3-フルオロアニリノ）フタル酸ジアミド
- 30 4, 5-ビス（ペンタフルオロアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-ヒドロキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（3-ヒドロキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-ヒドロキシアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-エチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 40 4, 5-ビス（3-エチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-エチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（4-メチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（3-メチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 4, 5-ビス（2-メチルアニリノ）フタル酸ジアミド
- 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
- 6-アミノメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
- 50

メチル 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、
 メチル-6-アミノメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、
 5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
 6-アミノメチル-5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
 メチル-5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、
 メチル-6-アミノメチル-5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、
 メチル-5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、
 5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
 メチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、又は
 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、
 より選ばれる請求項 1 に記載の式 I の化合物、又は塩形成基が存在しているならばその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】 下記の化合物：4, 5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタル酸ジアミド、メチル-4, 5-ジアニリノフタルアミデート、ビス(2-ヒドロキシエチル)-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート、4, 5-ビス(4-フルオロアニリノ)-2-ヒドロキシメチルベンズアミド、3-ヒドロキシ-4, 5-ジアニリノ-2-アザインダン-1-オン、2-アセトキシメチル-4, 5-ジアニリノベンズアミド、5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、4, 5-ビス(4-メチルアニリノ)フタルアミデート、メチル-3-ヒドロキシ-4, 5-ビス(4-フルオロアニリノ)-2-アザインダン-1-オン、3-ヒドロキシ-2-メチル-4,

5-ジアニリノ-2-アザインダン-1-オン及びメチル-4, 5-ビス(4-メチルアニリノ)フタルアミデート、より選ばれる請求項 1 に記載の式 I の化合物又は塩形成基が存在しているならばその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】 下記の化合物：4, 5-ジアニリノフタルアミド、ジ-2-ヒドロキシエチル-4, 5-ジアニリフタレート、メチル-2-ヒドロキシエチル-4, 5-ビス(アニリノ)フタレート、4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミド、4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチル安息香酸、5, 6-ジアニリノ-2-オキサインダン-1-オン、N-メチル-4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミド、4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンゾヒドラジド、4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシイミノメチルベンズアミド、4, 5-ジアニリノフタルアニリド、4, 5-ジアニリ-3-カルバモイル-2-カルボン酸、3-ヒドロキシ-4, 5-ビス(4-フルオロアニリノ)-2-アザインダン-1-オン、4, 5-ジアニリノフタルアニリド、ジ-(2-ヒドロキシエチル)-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート、2-ヒドロキシエチルメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート、4, 5-ビス(3-ヨードアニリノ)フタル酸ジアミド及び4, 5-ビス(4-メチルアニリノ)-2-ヒドロキシメチルベンズアミド、より選ばれる請求項 1 に記載の式 I の化合物、又は塩形成基が存在しているならばその薬理学的に許容される塩。

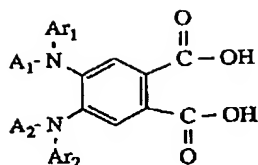
【請求項 7】 薬理学的に許容される補助剤と一緒に、請求項 1~6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有する化合物の薬理学的に許容される塩を含んで成る薬理学組成物。

【請求項 8】 請求項 1~6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有する化合物の薬理学的に許容される塩を混合することを含んで成る薬理学組成物の製造方法。

【請求項 9】 請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、

a) X が O であり、Y がアミノ、置換化アミノ、置換化低級アルコキシ、又は未置換もしくは置換化低級アルキルチオであり、そして Z がカルボキシル、エステル化カルボキシルもしくはアミド化カルボキシルであり、そして残りの基が式 I の化合物について前記した通りである式 I の化合物又はその塩を形成せしめるために、次式 II のジカルボン酸の反応性酸誘導体

【化 2】



(II)

(式中、 A_1 、 A_2 、 Ar_1 及び Ar_2 は前記した通り)を、次式IIIの化合物

W_1-H (III)

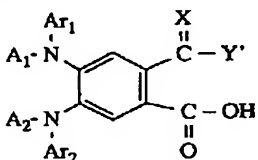
(式中、 W_1 は未置換もしくは置換化アミノ、置換化低級アルコキシ又は未置換もしくは置換化アルキルチオである)と反応させて、基 Y を導入せしめ、及び/又は水と、もしくは次式IVの化合物

W_2-H (IV)

(式中、 W_2 はエステル化カルボキシル又はアミド化カルボキシルである Z の製造のために適する補助基である)と反応させて基 Z を作り(ここで反応に関与しなく、且つ、式II、III及びIVの出発材料に存在している官能基は所望するならば保護形態において存在している)、次いで、下記の追加の工程手順のうちのいずれかの前及び/又は後に存在している保護基を脱離せしめるか、あるいは、

b) Z がヒドロキシメチル又はホルミルであり、そして残りの基が式Iの化合物について前記した通りである式Iの化合物又はその塩及び/もしくは互変異性体を製造するために、次式Vのカルボン酸

【化3】



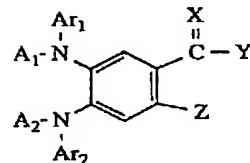
(V)

(式中、 Y' はヒドロキシルであるか、又は式Iの化合物について前記した基 Y のいずれかであり(Y' がヒドロキシルなら X は酸素であることを条件とする)、そして残りの基が式Iの化合物について前記した通りである)もしくはかかるカルボン酸の反応性誘導体を還元せしめ(ここで反応に関与しなく、且つ、式Vの出発材料に存在している官能基は所望するならば保護形態にある)、次いで下記の追加の工程手順のいずれかの前及び/又は後に存在している保護基を脱離せしめ、次いで、所望するならば、追加の工程手順として、獲得できる式Iの化合物を別の式Iの化合物に変換せしめる、及び/又は獲得できる塩を遊離化合物もしくは別の塩へと変換せしめる、及び/又は獲得できる式Iの遊離化合物を塩へと変化せしめる、及び/又は獲得できる式Iの異性体化合物の複合物を個別の異性体に分けること;を含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

16

【0001】本発明は次式Iの化合物
【化4】



(I)

(式中、 A_1 及び A_2 は互いに独立して水素、未置換もしくは置換化低級アルキル、未置換もしくは置換化低級アルケニル、未置換もしくは置換化低級アルキニル、複素環式低級アルキル、アシル、低級アルキルスルホニルもしくはアリールスルホニルであるか、又は Ar_1 及び Ar_2 は一緒になって未置換もしくは置換化低級アルキレンであり; Ar_1 及び Ar_2 は互いに独立してアリール、ヘテロアリール又は未置換もしくは置換化シクロアルキルであり; X は O 又は S であり、 Y はアミノ、置換化アミノ、置換化低級アルコキシ又は未置換もしくは置換化低級アルキルチオであるか; 又は更には、 X が O として Z が置換化メチルなら、 Y はヒドロキシルであり; そして Z は置換化メチル、カルボキシル、エステル化カルボキシル、もしくはそのカルボニル基のオキソがチオに置き換えられている類似の基、又はアミド化カルボキシル、もしくはそのカルボニル基のオキソがチオに置き換えられている類似の基であるか; 又は Y 及び Z は共に1-オキサメチレンである(これは Y 位にある酸素を介して、及び Z 位にあるメチレンの炭素原子を介して結合している)、あるいは塩形成基が存在しているならばその塩、又は互変異性基が存在しているならばその互変異性体、かかる化合物の製造のための方法、かかる化合物を含んで成る薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の処置に関する治療方法におけるかかる物質の利用、及び/又はヒトもしくは動物の治療的処置もしくは薬理学組成物の製造のためのかかる化合物の利用に関する。

【0002】本明細書において、使用する一般用語は好ましくは下記に定義する通りである。

【0003】本明細書はヒト又は動物身体の処置に関する方法を述べており、この方法なる語は温血動物の処置のための方法及び温血動物におけるタンパク質キナーゼを阻害する方法も包括する。

【0004】何らかの記載がある限り、前置詞「低級」は7個まで、特に4個まで、そして特別には1~3個までの炭素原子までの基を意味する。

【0005】低級アルキルは好ましくは n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル又は n -ヘプチル、好ましくはメチル、エチル又は n -プロピルである。

【0006】低級アルケニルは2~7個、好ましくは3~7個、特3又は4個の炭素原子を有し、例えばアリル

又はクロチルである。

【0007】低級アルキニルは2〜7個、好ましくは3〜7個、特3又は4個の炭素原子を有し、例えばプロピニ-1-イルもしくはプロピニ-2-イル又は2-ブチニ-1-イルである。

【0008】置換化低級アルキルは好ましくは前記した低級アルキルであり、この低級アルキルは4個まで、好ましくは2個までの基により置換されており、その基はアミノ（例えばこれにより置換されてアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピルもしくはアミノブチルとなる）、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）（例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピルもしくはアミノブチル）、シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ、アシルアミノ、例えば低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ（＝ベンゾイルアミノ）、ヒドロキシル、（例えばこれにより置換されてヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルとなる）、低級アルコキシ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルコキシ、アシルオキシ、特に低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルキルチオ、アシルチオ、特に低級アルカノイルチオ、カルボキシル（例えばこれにより置換さ

れてカルボキシメチル、カルボキシエチル又はカルボキシプロピルとなる）、エステル化カルボキシル、例えば低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくは第三ブトキシカルボニル、（特に、これにより置換されてメトキシ-もしくはエトキシカルボニルメチル、-エチルもしくは-プロピルとなる）もしくはフェニル-低級アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、シアノ、カルバモイル（例えばこれにより置換されてカルバモイルメチル、カルバモイルエチルもしくはカルバモイルプロピルとなる）、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、チオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、ウレイド、ウレイドであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルで置換されているもの、特に1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-又は1，3，3-トリ-低級アルキルウレイド、1-もしくは3-フェニルウレイド、1-もしくは3-モノ-、1，3-もしくは3，3-ジ-又は1，3，3-トリフェニル-低級アルキルウレイド、例えば3-低級アルキルウレイド、例えば3-メチルもしくは3-エチルウレイド、特に3-メチル-もしくは3-エチルウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、チオウレイド、チオウレイドであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルで置換されているもの、特に1-もしくは3-モノ-、1，3-もしくは3，3-ジ-又は1，3，3-トリ-低級アルキルチオウレイド、1もしくは3-フェニルチオウレイド、1-もしくは3-モノ-、1，3-もしくは3，3-ジ-又は1，3，3-トリフェニル-低級アルキルチオウレイド、例えば3-低級アルキルチオウレイド、例えば3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイド、特に3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているもの、特に1-もしくは2-モノ-、1，2-もしくは2，2-ジ-又は1，2，2-トリ-低級アルキルヒドラジノ、1-もしくは2-フェニルヒドラジノ、1-もしくは2-モノ-、1，2-もしくは2，2-ジ-もしくは1，2，2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノ、例えば2，2-ジ低級アルキルヒドラジノ、例えば2，2-ジメチル-もしくは2，2-ジエチルヒドラジノ、アミジノ（例えばこれにより置換されてアミジノメチル、アミジノエチル又はアミジノプロピルとなる）、アミジノであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキ

ルにより置換されたもの、特に N^1 -もしくは N^2 -モノ-、 N^1 、 N^2 -ジ-もしくは N^1 、 N^1 -ジもしくは N^1 、 N^1 、 N^2 -トリ-低級アルキルアミジノ、 N^1 -もしくは N^2 -フェニルアミジノ、 N^1 -もしくは N^2 -モノ-、 N^1 、 N^2 -、 N^1 、 N^1 -ジもしくは N^1 、 N^1 、 N^2 -トリフェニル-低級アルキルアミジノ、例えば N^1 、 N^1 -ジ-低級アルキルアミジノ、例えば N^1 、 N^1 -ジメチル-もしくは N^1 、 N^1 -ジエチルアミジノ、グアニジノ（例えばこれにより置換されたグアニジノメチル、グアニジノエチル又はグアニジノプロピルとなる）、グアニジノであって、その1、2又は3個全ての窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているもの、特に1-、2-もしくは3-モノ-、1、1-、3、3-、1、2-、1、3もしくは2、3-ジ-、1、1、2-、1、1、3-、1、2、3-、1、3、3-もしくは2、3、3-トリ-、1、1、2、3-、1、2、3、3-テトラもしくは1、1、2、3、3-ペンタ低級アルキルグアニジノもしくは-フェニル-低級アルキルグアニジノ、特に3、3-ジ低級アルキルグアニジノ、例えば3、3-ジエチルグアニジノもしくは3、3-ジエチルグアニジノ、オキソであって A_1 又は A_2 を保有しない窒素原子に結合している炭素に結していないもの（例えばこれにより置換されて2-オキソプロピル又は3-オキソ-n-ブチルとなる）、チオキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、特に低級アルカノイルイミノ、例えばアセチルイミノ、ヒドロキシイミノ（ $HO-N=$ ）（例えばこれにより置換されてヒドロキシイミノメチル（ $HO-N=CN-$ ）、ヒドロキシイミノエチル又はヒドロキシイミノプロピルとなる）、低級アルコキシイミノ、例えばメトキシイミノ、ヒドラゾノ（例えばこれにより置換されてヒドラゾノメチル、-エチル又は-プロピルとなる）、N-モノ-もしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-アシルヒドラゾノ、特にN-低級アルカノイルヒドラゾノ、例えばアセチルヒドラゾノもしくは低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、例えば第三ブトキシカルボニルヒドラゾノ、及び低級アルキルチオイミノ、例えばメチルチオイミノもしくはエチルチオイミノ（特にこれにより置換されてメチルチオイミノ-もしくはエチルチオイミノメチル、-エチルもしくは-プロピルとなる）より成る系列から選ばれる。低級アルキルは好ましくは線形であり、そして上記の置換基のいずれかにより末端置換されている。

【0009】アリール-低級アルキルは好ましくは下記に定義するアリールを含み、そして特にフェニル低級アルキル、例えばベンジルである。

【0010】置換化低級アルケニルは好ましくは上記した低級アルケニル、特に3~7個、特別には3又は4個の窒素原子を有し、置換化低級アルキルの定義において

前述した置換基から好適に選ばれる4個までの基により置換されたものである。一定の置換基において、二重結合の相互作用により互変異性体が考えられる。これにより、ヒドロキシル、メルカプト又は結合性窒素上に遊離水素を有するN-結合型置換基は、三重結合の炭素原子に結合したときに互変異性してオキソ、チオオキソ又はイミノ化合物を供することができる；二重結合により窒素原子を介して結合している置換基、例えばヒドロキシイミノ又はヒドラゾノも低級アルケニル基における二重結合と共役したときに互変異性することができる；かかる化合物は互変異性平衡において存在していることもできる。置換化低級アルケニルとして好ましいのは、互変異性のない基、即ち、ヒドロキシル、メルカプトもしくは結合性窒素原子上に遊離水素を有さないN-結合型置換基が、二重結合が由来する低級アルケニル基の炭素原子に結合していないもの及び/又は二重結合により窒素原子を介して結合している置換基、例えばヒドロキシイミノもしくはヒドラゾノが低級アルケニル基の二重結合と共役していないものである。しかしながら、未置換の低級アルケニル A_1 及び/又は A_2 が置換化低級アルケニルよりも好ましい。

【0011】置換化低級アルキニルは好ましくは前記した低級アルキニルであり、特に3~7個、特別には3又は4個の炭素原子を有し、置換化低級アルキルの定義において前述した置換基から好適に選ばれる4個まで基により置換されたものである。置換化低級アルケニルに関する互変異性体及び互変異性平衡体の定義と同様に、置換化アルキニルについても対応の互変異性体及び互変異性平衡体が存在しうる。この場合も好ましい基は互変異性のない対応の基であり、それらの基は置換化低級アルケニルに同様に定義される。しかしながら、低級アルキニル A_1 及び/又は A_2 が好ましい置換化低級アルキニルである。

【0012】複素環式低級アルキルは、上述した低級アルキル基、好ましくはメチル、エチル又はn-プロピルであって、好ましくは末端炭素原子が、複素環、特に、飽和型、部分飽和型又は不飽和型の単環であって環の窒素原子を介して結合しており、そして3~7個、主として5~7個の環原子を有する複素環により置換されたものの低級アルキルである。この複素環は結合性窒素原子に加えて窒素、硫黄及び/又は酸素より成る系列から選ばれる2個迄の更なるヘテロ原子を有することが可能である。この複素環は単環であるか、又は1もしくは2個、好ましくは1個のベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン又はシクロヘプタン環と縮合してよい。更にこの複素環は未置換であるか、又は特に低級アルキル、低級アルカノイル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び/又はトリフルオロメチルにより置換されたピロリル、2、5-ジヒドロピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、

ピラゾリジニル、トリアゾリル、例えば 1, 2, 3-, 1, 2, 4-もしくは 1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、例えば 1-もしくは 2-テトラゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S, S-ジオキソチオモルホリノ、1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル及び 1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルでありここで上記の基は未置換であるか、又は上記のように特に低級アルキルにより置換された、例えば 4-低級アルキルピペラジン-1-イル、例えば 4-メチル-もしくは 4-エチルピペラジン-1-イルであるか、又は低級アルカノイルにより置換された、例えば 4-低級アルカノイルピペラジン-1-イル、例えば 4-アセチルピペラジン-1-イルである。

【0013】アシルは好ましくは低級アルカノイル、ハロー低級アルカイル、例えばトリフルオローもしくはトリクロロアセチル、アリール低級アルカノイル、例えばフェニル-低級アルカノイル、例えばフェニルアセチル、アリールカルボニル、例えばフェニルカルボニルであり、ここで最後に挙げた 2つのケースにおけるアリールは前述した通りであるか、ただし最後に挙げたアリール基におけるアシル置換基は好ましくは低級アルカイル、フェニル-低級アルカノイル及びフェニルカルボニルの中から選ばれるか、又は低級アルコキシカルボニル、例えば第三ブトキシカルボニル又はフェニル-低級アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニルである。アシルは主として低級アルカノイルである。

【0014】低級アルカノイルは好ましくはホルミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、ピバロイル又はバレロイルであり、特にホルミル、アセチル又はプロピオニルである。

【0015】ハロゲンとは特にフッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素であり、主としてフッ素又はヨウ素である。

【0016】低級アルキルスルホニル (=低級アルキル-SO₂-) は好ましくはメタン-又はエタン-スルホニルである。

【0017】アリールスルホニル (=アリール-SO₂-) は好ましくはベンゼン-又はトルエン-スルホニル、例えば 4-トルエン-スルホニルである。

【0018】A₁ と A₂ が一緒になって形成される低級アルキレンは枝分れしており、1~4個、好ましくは 2又は 3個の炭素原子を有し、そして未置換であるか、又は下記に挙げる置換基のうちの 1個又は数個により、好ましくは 3個まで、特に 1個の置換基により置換されており、かかる置換基は、低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、アミノ-低級アルキル、例えばアミノメ

チル、アミノエチルもしくはアミノプロピル、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ又はモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル (ここでこの低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより一置換もしくは二置換されている、又は好ましくは未置換である)、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ-低級アルキル、フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ-低級アルキル、フェニルアミノ、フェニルアミノ-低級アルキル、アシルアミノ、例えば低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ (=ベンジルアミノ)、アシルアミノ-低級アルキル、例えば低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、フェニル-低級アルカノイルアミノ-低級アルキルもしくはフェニルカルボニルアミノ-低級アルキル (=ベンゾイルアミノ-低級アルキル)、ヒドロキシル、ヒドロキシ低級アルキル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルもしくはヒドロキシプロピル低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキル (その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である)、例えば 2-メトキシ-もしくは 2-エトキシエトキシ-低級アルキル、フェニル-低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、フェニル-低級アルコキシ-低級アルキル、例えば 2-ベンジルオキシエチル、アシロキシ、特に低級アルカノイルオキシ、アシロキシ-低級アルキル、特に低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、例えば 2-アセトキシエチル、メルカプト、メルカプト-低級アルキル、例えばメルカプトメチルもしくはメルカプトエチル、低級アルキルチオもしくは低級アルキルチオ-低級アルキル (その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ

低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である)、例えば2-メチルチオ-もしくは2-エチルチオエチルチオ-低級アルキル、フェニル-低級アルキルチオ、例えばベンジルチオ、フェニル-低級アルキルチオ-低級アルキル、例えば2-ベンジルチオエチル、アシルチオ、特に低級アルカノイルチオ、アシルチオ-低級アルキル、特に低級アルカノイルチオ-低級アルキル、例えば2-アセチルチオエチル、カルボキシル、カルボキシ-低級アルキル例えばカルボキシメチル、エステル化カルボキシル、例えば低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくは第三ブトキシカルボニル、エステル化カルボキシ低級アルキル、例えば低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルもしくは第三ブトキシカルボニルメチルもしくはフェニル-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、例えばベンジロキシカルボニルメチル、シアノ、シアノ-低級アルキル、カルバモイル、カルバモイル-低級アルキル、例えばカルバモイルメチル、カルバモイルエチルもしくはカルバモイルプロピル、N-低級アルキルカルバモイル、例えばN-メチル-もしくはN-エチルカルバモイルメチル、-エチルもしくはプロピル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル-低級アルキル、N-フェニルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル-低級アルキル、チオカルバモイル、チオカルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、ウレイドもしくはウレイド-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているウレイドもしくはウレイド低級アルキル、特に、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリ低級アルキルウレイド、1-もしくは3-フェニルウレイド、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリフェニル-低級アルキルウレイド、例えば3-低級アルキルウレイド、例えば3-メチル-もしくは3-エチルウレイド、1-もしくは3-モノ-、1、3-ジ-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリ-低級アルキルウレイド-低級アルキル、1-もしくは3-フェニルウレイド-低級アルキル、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリフェニル-低級アルキルウレイド-低級アルキル、例えば3-低級アルキルチオウレイド、例えば3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイド、1-もしくは3-モノ-、1、3-ジ-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリ-低級アルキルチオウレイド低級アルキル、1-もしくは3-フェニルチオウレイド-低級アルキル、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリフェニル-低級アルキルチオウレイド-低級アルキル、例えば3-低級アルキルチオウレイド-低級アルキル、例えば3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイド-低級アルキル、特に3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、ヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているヒドラジノもしくはヒドラジノ低級アルキル、特に、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリ低級アルキルヒドラジノ、1-もしくは2-フェニルヒドラジノ、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2-ジ低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2-ジメチル-もしくは2、2-ジエチルヒドラジノ、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリ-低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、1-もしくは2-フェニルヒドラジノ-低級アルキル、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、例えば2、2-ジ低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、例えば2、2-ジメチル-もしくは2、2-ジエチルヒドラジノ-低級アルキル、アミジノもしくはアミジノ-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているアミジノもしくはアミジノ低級アルキル、特に、N¹-もしくはN²-モノ-、N¹、N²-もしくはN¹、N¹-ジ-もしくはN¹、N¹、N²-トリ低級アルキルアミジノ、N¹

ル、例えば3-メチル-もしくは3-エチルウレイド-低級アルキル、特に3-メチル-もしくは3-エチルウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、チオウレイドもしくはチオウレイド-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているチオウレイドもしくはチオウレイド低級アルキル、特に、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリ低級アルキルチオウレイド、1-もしくは3-フェニルチオウレイド、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリフェニル-低級アルキルチオウレイド、例えば3-低級アルキルチオウレイド、例えば3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイド、1-もしくは3-モノ-、1、3-ジ-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリ-低級アルキルチオウレイド低級アルキル、1-もしくは3-フェニルチオウレイド-低級アルキル、1-もしくは3-モノ-、1、3-もしくは3、3-ジ-もしくは1、3、3-トリフェニル-低級アルキルチオウレイド-低級アルキル、例えば3-低級アルキルチオウレイド-低級アルキル、例えば3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイド-低級アルキル、特に3-メチル-もしくは3-エチルチオウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、ヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているヒドラジノもしくはヒドラジノ低級アルキル、特に、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリ低級アルキルヒドラジノ、1-もしくは2-フェニルヒドラジノ、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2-ジ低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2-ジメチル-もしくは2、2-ジエチルヒドラジノ、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリ-低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、1-もしくは2-フェニルヒドラジノ-低級アルキル、1-もしくは2-モノ-、1、2-もしくは2、2-ジ-もしくは1、2、2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、例えば2、2-ジ低級アルキルヒドラジノ-低級アルキル、例えば2、2-ジメチル-もしくは2、2-ジエチルヒドラジノ-低級アルキル、アミジノもしくはアミジノ-低級アルキル、又はそれぞれがその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているアミジノもしくはアミジノ低級アルキル、特に、N¹-もしくはN²-モノ-、N¹、N²-もしくはN¹、N¹-ジ-もしくはN¹、N¹、N²-トリ低級アルキルアミジノ、N¹

ーもしくは N^2 -フェニルウレイド、 N^1 -もしくは N^2 -モノー、 N^1 、 N^2 、 N^1 、 N^1 -ジ-もしくは N^1 、 N^1 、 N^2 -トリフェニル-低級アルキルアミジノ、例えば N^1 、 N^1 -ジ低級アルキルアミジノ、例えば N^1 、 N^1 -ジメチル-もしくは N^1 、 N^1 -ジエチルアミジノ、 N^1 -もしくは N^2 -モノー、 N^1 、 N^2 -もしくは N^1 、 N^1 -ジ-もしくは N^1 、 N^1 、 N^2 -トリ-低級アルキルアミジノ-低級アルキル、 N^1 -もしくは N^2 -フェニルアミジノ-低級アルキル、 N^1 -もしくは N^2 -モノー、 N^1 、 N^2 、 N^1 、 N^1 -ジ-もしくは N^1 、 N^1 、 N^2 -トリフェニル-低級アルキルアミジノ-低級アルキル、例えば N^1 、 N^1 -ジ低級アルキルアミジノ-低級アルキル、例えば N^1 、 N^1 -ジメチル-もしくは N^1 、 N^1 -ジエチルウレイド-低級アルキル、グアニジノ、グアニジノ-低級アルキル、例えばグアニジノメチル、グアニジノエチルもしくはグアニジノプロピル、又はその1、2もしくは3個の全ての窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されたグアニジノもしくはグアニジノ-低級アルキル、特に、1-、2-もしくは3-モノー、1、1-、3、3-、1、2-、1、3-もしくは2、3-ジ-、1、1、2-、1、1、3-、1、2、3-、1、3、3-もしくは2、3、3-トリ、1、1、2、3-、1、2、3、3-もしくは1、1、3、3-テトラ-又は1、1、2、3、3-ペンタ-低級アルキル-もしくは-フェニル低級アルキルグアニジノ、特に3、3-ジ-低級アルキルグアニジノ、例えば3、3-ジメチルグアニジノもしくは3、3-ジエチルグアニジノ、1-、2-もしくは3-モノー、1、1-、3、3-、1、2-、1、3-もしくは2、3-ジ-、1、1、2-、1、1、3-、1、2、3-、1、3、3-もしくは2、3、3-トリ、1、1、2、3-、1、2、3、3-もしくは1、1、3、3-テトラ-又は1、1、2、3、3-ペンタ低級アルキルもしくは-フェニル低級アルキルグアニジノ-低級アルキル、特に3、3-ジ低級アルキルグアニジノ-低級アルキル、例えば3、3-ジメチルグアニジノ-低級アルキルもしくは3、3-ジエチルグアニジノ-低級アルキル、オキシ、オキソ-低級アルキル、特に低級アルカノイル、例えばホルミル、アセチルもしくはプロピオニル、チオキシ、チオキソ-低級アルキル、イミノ、イミノ-低級アルキル、低級アルキルイミノ、低級アルキルイミノ-低級アルキル、アシルイミノ、特に低級アルカノイルイミノ、例えばアセチルイミノ、アシルイミノ-低級アルキル、特に低級アルカノイルイミノ-低級アルキル、例えばアセチルイミノ-低級アルキル、ヒドロキシイミノ、ヒドロキシイミノ-低級アルキル、例えばヒドロキシイミノメチル、ヒドロキシイミノエチルもしくはヒドロキシイミノプロピル、低級アルコキシイミノもしくは低級アルコキシイミノ-低級アルキル、

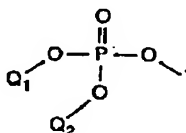
例えばメトキシイミノもしくはメトキシイミノ-低級アルキル、ヒドラゾノ、ヒドラゾノ低級アルキル、例えばヒドラゾノメチル、ヒドラゾノエチルもしくはヒドラゾノプロピル、 N -モノーもしくは N 、 N -ジ-低級アルキルヒドラゾノ、 N -モノーもしくは N 、 N -ジ低級アルキルヒドラゾノ-低級アルキル、 N -アシルヒドラゾノ、特に N -低級アルカノイルヒドラゾノ、例えばアセチルヒドラゾノ、又は低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、例えば第三ブトキシカルボニルヒドラゾノ、 N -アシルヒドラゾノ-低級アルキル、特に N -低級アルカノイルヒドラゾノ-低級アルキル、例えばアセチルヒドラゾノ-低級アルキル、又は低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ-低級アルキル、例えば第三ブトキシカルボニルヒドラゾノ-低級アルキル、低級アルキルチオイミノ、例えばメチルチオイミノもしくはエチルチオイミノ、及び低級アルキルチオイミノ-低級アルキル、例えばメチル-もしくはエチル-チオイミノ-低級アルキル、主としてメチル-もしくはエチル-チオイミノメチル、-エチルもしくは-プロピルより選ばれる。

【0019】本明細書がチオキソについて述べているとき、この置換基は末端のメチルには結合しておらず、なぜならチオアルデヒド原則的には不安定であるからである。

【0020】アリールは好ましくはフェニル又はナフチル、例えば1-もしくは2-ナフチルである。フェニル及びナフチル基は未置換か、又はフェニルについて下記するように置換されている。アリールは好ましくはフェニルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは数個の、好ましくは5個までの、特に1もしくは2個の、特に1個の置換基により特にp位において、又はハロゲン、主としてフッ素の場合は5個までの置換基により置換されており、その置換基はヒドロカルビル、例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン（2個の隣接C原子に結合）、シクロアルキル、フェニル-低級アルキル又はフェニル；置換化ヒドロカルビル、例えばアルキルであってヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより置換されている低級アルキル；ヒドロキシル；エーテル化ヒドロキシル、例えば低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、フェニルオキシ、低級アルケニルオキシ、ハロー低級アルケニルオキシもしくは低級アルキニルオキシ；低級アルキレンジオキシ（2個の隣接C原子に連結）；エステル化ヒドロキシル、例えば低級アルカノイルオキシ、フェニル-低級アルカノ

イルオキシもしくはフェニルカルボニルオキシ (=ベンジロキシ) ; メルカプト ; エーテル化メルカプト (遊離又は酸化型) 、例えば低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル $[-S(=O)-$ 低級アルキル] ; フェニル-低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、低級アルキルスルホニル $[-S(O_2)-$ 低級アルキル] 、フェニル-低級アルキルスルホニルもしくはベンゼンスルホニル (=フェニルスルホニル) ; ハロゲン、ニトロ、アミノ ; モノヒドロカルビルアミノ、例えば低級アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ ; ジヒドロカルビルアミノ、例えばジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ ; 低級アルキレンアミノであって $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-NR''$ (ここで R'' は水素、低級アルキルもしくはアシル、例えば低級アルカノイルである) により中断されているもの ; アシルアミノ、例えば低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ (ベンゾイルアミノ) ; アシル、例えば低級アルカイル、フェニル-低級アルカイルもしくはフェニルカルボニル (=ベンゾイル) ; カルボキシル ; エステル化カルボキシル、例えば低級アルコシカルボニル ; アミド化カルボキシル、例えばカルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイルもしくはN-フェニルカルバモイル ; シアノ、ホスホロキシであって、その隣原子において、ヒドロキシル、低級アルコキシ又はフェニル低級アルコキシ (例えばベンジロキシ) より成る系列から互いに独立して選ばれる2個の基により置換されているもの、又はホスホロキシであって、その隣原子においてフェニルレン-1, 2-ジオキシ (即ち、次式の基

【化5】



式中、 Q_1 及び Q_2 は互いに独立して水素、低級アルキル及びフェニル-低級アルキルであるか、又は Q_1 と Q_2 は一緒にオルトフェニレンとなっている) により置換されているもの ; エステル化スルホ例えば低級アルコシスルホニル ; 並びにアミド化スルホ、例えばスルファモイル ($-SO_2NH_2$)、N-低級アルキルスルファモイル、N、N-ジ低級アルキルスルファモイルもしくはN-フェニルスルファモイルより成る群から選ばれ、ここでこれらの置換基におけるフェニル基はそれぞれの場合において未置換であるか、又は低級アルキル、低級

アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン及び/もしくはトリフルオロメチルにより置換されている。アリールは主として未置換のフェニルであるか、又は低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばフッ素もしくはヨウ素、カルボキシル、低級アルコシカルボニル、例えばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル及びシアノより成る系列から選ばれる置換基により $o-$ 、 $n-$ もしくは $p-$ 置換されたものであるか、又はペンタフルオロフェニルである。

【0021】ベンゼン環の隣接するC原子に連結する低級アルキレンは好ましくは C_3-C_4 アルキレン、例えば1, 3プロピレン又は1, 4-ブタジエンである。

【0022】隣接するC原子に連結する低級アルキレンジオキシは好ましくは C_1-C_2 アルキレンジオキシ、例えばメチレン-又は1, 2-エチレンジオキシである。

【0023】低級アルキレンアミノは好ましくは C_4-C_7 アルキレンアミノ、特に C_4-C_5 アルキレンアミノ、例えばピペリジノである。 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR'$ により中断されている低級アルキレンアミノは好ましくは例えば C_4-C_7 アルキレンアミノ、特に C_4-C_5 アルキレンアミノであり、環炭素原子が対応のヘテロ基により置き代っており、そして特にモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ又は4-低級アルキルもしくは4-低級アルカノイルピペラジノである。

【0024】ヘテロアリールは不飽和複素環基であり、そして好ましくは環の炭素原子を介して連結している。これは特に、N、O及びS、主としてNの中から選ばれる3個までのヘテロ原子を有する5-又は6-員環であり、例えばイミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル又はトリアジニルであり、特にピリジルである。これらの基は未置換であるか、又は例えば低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び/もしくはトリフルオロメチルにより置換されていてよい。

【0025】ピリジルは例えば2-, 3-又は4-ピリジルである。

【0026】イミダゾリルは例えば2-又は4 (5)-イミダゾリルである。

【0027】トリアゾリルは例えば1, 2, 4-トリアゾール-3-もしくは-4-イル又は1, 2, 3-トリアゾール-4-イルである。

【0028】ピリミジニルは例えば2-, 4-又は5-ピリミジニルである。

【0029】トリアジニルは例えば1, 3, 5-トリアジン-1-イルである。ヘテロアリールは特に2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-もしくは5-ピリミジニル又は1, 3, 5-トリアジン-2-イルである。

【0030】シクロアルキルは好ましくは C_3-C_8 シ

10

20

30

40

50

クロアルキルであり、特に C_5 — C_7 シクロアルキルであり、これは3～8個、又は5～7個の環炭素原子を有することを意味し、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。上記のシクロアルキル基は例えば低級アルキル、ハロゲン、例えばフッ素、塩素もしくは臭素、又はヒドロキシルにより置換されていてもよい。

【0031】基—(C=X)が—(C=O)—及び—(C=S)—として定義されるとき、—(C=O)が好ましい。

【0032】置換化アミノは好ましくはモノー又はジ低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキルは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—低級アルキルカルバモイル、N、N—ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより更に置換されている）、例えばメチルアミノ、シクロアルキルアミノ、例えば C_5 — C_7 シクロアルキルアミノ、フェニル—低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、フェニルアミノ又はアシルアミノ、特に低級アルカノイルアミノ、ハロー低級アルカノイルアミノ、例えばトリフルオローもしくはトリクロロアセチルアミノ、アリール低級アルカノイルアミノ、例えばフェニル—低級アルカノイルアミノ、例えばフェニルアセチルアミノ、又はアリールカルボニルアミノ（アリールアミノ）（ここでアリールは好ましくは未置換のフェニルであるか、又は前記のように置換されたフェニルである）、例えばフェニルカルボニルアミノ（＝ベンゾイルアミノ）、ヒドラジノ、その1又は両方の窒素原子が低級アルキル（これは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—低級アルキルカルバモイル、N、N—ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより更に置換されている）により置換されたヒドラジノ、又はアリールもしくはアリール—低級アルキル（ここでアリールは特に未置換である、又は前記のように置換されたフェニルである）により置換されたヒドラジノ、特に1—もしくは2—モノー、1、2—もしくは2、2—ジ—又は1、2、2—トリ—低級アルキルヒドラジノ、1—もしくは2—フェニルヒドラジノ、1—もしくは2—モノー、1、2—又は2、2—ジ—もしくは1、2、2—トリフェニル低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2—ジ低級アルキルヒドラジノ、例えば2、2

—ジメチルヒドラジノ又は2、2—ジエチルヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、低級アルコシアミノ（ここでその低級アルキル基は未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—低級アルキルカルバモイル、N、N—ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより更に置換されている）、又は低級アルキレンアミノ、好ましくは C_4 — C_7 アルキレンアミノ、特に C_4 — C_6 アルキレンアミノ、例えばビペリジノ、又は—O—、—S—もしくは—NR'—により中断された低級アルキレンアミノ（前記に定義）、好ましくは C_4 — C_7 アルキレンアミノ、特に C_4 — C_6 アルキレンアミノその環炭素原子が対応のヘテロ原子により置き代っている、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ又は4—低級アルキルピペラジノもしくは4—低級アルカノイルピペラジノであり、主として低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、フェニルアミノ又はヒドラジノである。

【0033】置換化低級アルコキシは好ましくは低級アルコキシであって、その低級アルキル基が、特にヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—低級アルキルカルバモイル、N、N—ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換又は二置換されているものであり、主としてヒドロキシ—低級アルコキシ、例えば2—ヒドロキシエトキシである。

【0034】未置換又は置換化低級アルキルチオは好ましくは低級アルキルチオであって未置換のもの、又は特にその低級アルキルチオ基においてヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N—低級アルキルカルバモイル、N、N—ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているもの、特にヒドロキシ—低級アルキルチオ、例えば2—ヒドロキシエチルチオである。

【0035】置換化メチルは特に、下記の基により置換されたメチルであり、その置換基はアミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ（その低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級

アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である)、低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ(その低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルカノイルアミノ及び／又はジ低級アルキルアミノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である)、又は低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ(その低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である)、シアノ、ウレイド、1-もしくは3-モノ-低級アルキルウレイド、ヒドラジノ、一方もしくは両方の窒素原子において低級アルキルにより置換されているヒドラジノ、グアニジノ、1, 2もしくは3個全ての窒素原子において低級アルキルにより置換されているグアニジノ、オキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、特に低級アルカノイルイミノ、例えばアセチルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-アシルヒドラゾノ、特にN-低級アルカノイルヒドラゾノ、例えばアセチルヒドラゾノ、又は低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、例えば第三ブトキシカルボニルヒドラゾノ、及びアルキルチオイミノより成る系列から選ばれ、主としてヒドロキシメチル、低級アルカノイルオキシメチル、例えばアセトキシメチル、ホルミル又は更にはヒドロキシイミノメチルである。

【0036】Zの定義において、エステル化カルボキシル又はそのカルボニル基のオキソがチオに置き代っている類似の基は、好ましくはアルコキシカルボニル又は低級アルキルチオカルボニル(低級アルキル-S-(C=O)-)(ここでその低級アルキル基は未置換であるか、又は特にヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び

／又はシアノにより一もしくは二置換されている) ; アリールオキシカルボニル、アリールチオカルボニル(アリール-S-(C=O)-)、アリール-低級アルコキシカルボニルもしくはアリール低級アルキルチオカルボニル(アリール-低級アルキル-S-(C=O)-)(ここでそのアリールは前記した通りである)、主としてフェニル-又はフェニル-低級アルコキシカルボニル(ここでそのフェニル基はアリールについて前記した通りに置換されている)、例えばフェニルオキシカルボニルもしくはベンジルオキシカルボニル、又は(未置換の低級アルキルチオカルボニルもしくは上記のように置換された低級アルキルチオカルボニル、アリールチオカルボニル又はアリール低級アルキルチオカルボニルを除いて)対応のチオカルボニル類似体であり、主として低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、又はヒドロキシ-低級アルコキシカルボニル、例えば2-ヒドロキシエトキシカルボニルである。

【0037】アミド化カルボキシル又はそのカルボニル基のオキソがチオに置き代っている類似の基は、好ましくはカルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル(その低級アルキルは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより置換されている)、例えばN-メチルアミノカルボニル、N-シクロアルキルカルバモイル、例えばC₃-C₇シクロアルキルアミノカルボニル、N-フェニル-低級アルキルカルバモイル、例えばN-ベンジルカルバモイル、フェニルカルバモイル、ヒドラジノカルボニル、ヒドラジノカルボニルであってその一方もしくは両方の窒素原子において低級アルキル

(これは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより置換されている)により、又はアリールもしくはアリール低級アルキル(ここでこのアリールは特に未置換フェニル又は前記のように置換されたフェニルである)により置換されているヒドラジノカルボニル、特に1-もしくは2-モノ-、1, 2-もしくは2, 2-ジ-又は1, 2, 2-トリ低級アルキルヒドラジノカルボニル、1-もしくは2-フェニルヒドラジノカルボニル、1-もしくは2-モノ-

10

20

30

40

50

ノー、1, 2-もしくは2, 2-ジ-、又は1, 2, 2-トリフェニル-低級アルキルヒドラジノカルボニル、例えば2, 2-ジ-低級アルキルヒドラジノカルボニル、例えば2, 2-ジメチル-もしくは2, 2-ジエチル-ヒドラジノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、低級アルコキシアミノカルボニル（その低級アルキル基は未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより置換されている）、又は低級アルキレンアミノカルボニル、好ましくはC₄-C₇アルキレンアミノカルボニル、特にC₄-C₆アルキレンアミノカルボニル、例えばピペリジノカルボニル、又は低級アルキレンアミノカルボニルであって-O-、-S-もしくは-NR'-（前記の通り）により中断されているもの、好ましくはC₄-C₇アルキレンアミノカルボニル、特にC₄-C₆アルキレンアミノカルボニルであってその環炭素原子は対応のヘテロ原子に置き代っているもの、例えばモルホリノー、チオモルホリノー、ピペラジノー、4-低級アルキルピペラジノー又は4-低級アルカノイルピペラジノーカルボニル；又は上記の基の対応のチオ類似体であり、主としてカルバモイル、低級アルキルアミノカルボニル、例えばメチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル又はヒドラジノカルボニルである。

【0038】塩形成基を有する式Iの化合物の塩は主として薬理的に有用な無毒な塩である。例えば、塩基性基、例えば第一第二又は第三アミノ基を有する式Iの化合物（更にはヒドラジノ又はヒドラゾノも有する）は例えば無機酸と、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸と、又は適当な有機カルボン酸もしくはスルホン酸、例えば酢酸、フマル酸もしくはメタンスルホン酸と、又はアミノ酸、例えばアルギニンもしくはリジンと酸付加塩を形成することができる。酸性基、例えばカルボキシル、スルホもしくはホスホを有する式Iの化合物は、例えば金属塩もしくはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩、そして更にはアンモニウム塩を、アンモニア又は適当な有機アミン、例えば低級アルキルアミン、例えばトリエチルアミン、ヒドロキシー低級アルキルアミン、例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス（2-ヒドロキシエチル）アミンもしくはトリス（2-ヒドロキシエチル）アミン、カルボン酸の塩基性脂肪式エステル、例えば2-ジエチルアミノエチル-4-アミノベンゾエート、低級アルキレンアミン、例えば1-エチルピペリジン、シクロアルキルア

ミン、例えばジシクロヘキシルアミン又はベンジルアミン、例えばN, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジベンジルアミン又はベンジル-β-フェネチルアミンと形成する。酸性と塩基性基を有する式Iの化合物は内部塩の形態、即ち、両性イオンの形態においても存在することがある。

【0039】式Iの化合物の塩は遷移金属イオン、例えば銅、コバルト、プラチナ又はマンガンを含む式Iの化合物の錯体も包括する。

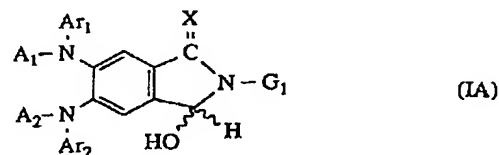
【0040】単離又は精製の目的で、薬理的に許容されない塩、例えばビクレート又はパーコレートを利用することも可能である。薬理的に有用な無毒な塩のみが治療に利用され、だからこれらの塩が好ましい。

【0041】複数の異性体が考えられるなら、式Iの化合物は個別の異性体として、又はそれらの複合物として存在しうる。非対称性置換化二重結合又は環が存在するなら（例えば置換化アルケニルA₁又はA₂のケース）、シス及び/又はトランス形態が存在でき、環系の上に二重結合型窒素があるなら（例えばヒドロキシイミ

ノ）、シン又はアンチ形態が例えば存在しうる。不斉置換炭素原子は（S）、（R）又は（R, S）形態で存在しうる。適切な構造要件があるなら、異性体の複合物（例えばラセミ体又は立体異性体の複合物）、純粋な立体異性体又は純粋な鏡像異性体が存在しうる。

【0042】式Iの化合物の互変異性体が存在するなら、これは純粋な形態にあるか、又は他の互変異性体との平衡にあることができ、従って本明細書のその定義はそのような互変異性体も包括している。例えば互変異性基は、水素が、二重結合を有する炭素原子に結合しているO, S又はNに結合しているときに存在し、これは（チオ）ケノ/エノール又はイミン/エナミン互変異体をもたらす。これが、チオウレイドもしくはグアニジノ基を有する式Iの化合物、又は少なくとも1個の水素原子もしくは窒素原子を有する上記のように置換されたその誘導体のケースにおける例である。その他の可能性は、特に、Yがアミノ又は窒素の上に遊離な水素原子を有する置換化アミノであり、そしてZがホルミルである式Iの化合物の環/鏡互変異性体である。これらの化合物は好ましくは下記の式Iaの環形態にある：

【化6】



【式中、G₁は水素であるか、又は前記したような置換化アミノの置換基のうちのいずれかであり（ただし、カルボニル、例えばアシルを介して結合している置換基を除く）、特に水素もしくは未置換の低級アルキルであるか、又は更には置換化アミノの定義において前記したよ

うに置換された低級アルキル、又はシクロアルキルもしくはフェニル-低級アルキルであり、そして残りの基は式Iの化合物について定義した通りである(Xは好ましくは酸素)】。

【0043】互変異性体が例えば溶液の中で平衡状態にあることも可能である。その発生が当業者に理解されているかかる互変異性体全ては本発明の一部に該当する。式Iの互変異性体のうちで特に好ましいのは一互変異性形態において存在するもの、又は一互変異性形態が大部分を占めるものである。

【0044】式Iの化合物は特に薬理学的に有用な特徴を有する価値を有する。特に、これらは薬理学的観点から興味深い特異的な阻害活性を有する。それらは主としてタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤として働き、そして例えば表皮成長因子(EGF)及びC-erbB2キナーゼにのつてのレセプターのチロシンキナーゼ活性の有効な阻止を示す。このようなレセプター特異性酵素活性はヒト細胞、特に上皮細胞、免疫系細胞並びに中枢及び末梢神経系の細胞を含む数多くの哺乳動物細胞の信号の伝達に重要な役を担う。一定の細胞タイプにおいて、レセプター-結合型タンパク質チロシンキナーゼのEGF誘発型活性(EGF-R-PTK)は細胞分裂それ故細胞集団の繁殖にとつて必要である。従つてEGF-レセプター特異性チロシンキナーゼの付加はこのような細胞の倍化を阻止する。

【0045】EGF-レセプター特異性タンパク質チロシンキナーゼ(EGF-R-PTK)の阻害は例えばE. McGlynnらの方法(Europ. J. Biochem. 207, 265-275 (1992))を参照のことにより検出できる。式Iの化合物は約0.001 μ M以上、特に 10^{-3} ~ 10^{-3} M、例えば約 10^{-7} M~約 10^{-4} Mの濃度において酵素活性を50%(IC₅₀)ほど阻害する。マイクロモルの範囲において、好ましくは 10^{-7} ~約 10^{-3} Mの範囲において、特に 7×10^{-6} ~ 10^{-4} Mで、それらは更にEGF-依存性細胞系、例えば類表皮ネズミケラチノサイト細胞系の細胞増殖の阻害も示す。表皮BALB/MKケラチノサイトのEGF刺激型細胞増殖は細胞増殖の阻害の測定のために利用されている(Meyer, T.らInt. J. Cancer 43, 851 (1989))の方法に詳細)。繁殖するには、これらの細胞はEGFの存在に大いに依存する(Weissmann, B. E., Aaronson, S. A. Cell 32, 599 (1983))。この試験を実施するため、BALB/MK細胞(10,000/ウェル)を96穴マイクロタイタープレートに移し、そして一夜インキュベートする。試験物質(DMSOに溶解)を様々な濃度(希釈系列において)で加え、DMSOの最終濃度が1%を超えないようにした。この添加の後、このプレートを3日間インキュベートし、その際、試験物質を含まないコントロール培養物は少なく

とも3回の有系分裂周期を経た。MK細胞の増殖はメチレンブルー染色により測定した。IC₅₀値は、阻害剤を有さないコントロール培養物と比較して50%の低下をもたらすような課題の試験物質の濃度として定義した。

【0046】EGF-R-PTKの他に、又は代りに、式Iの化合物は栄養媒介型信号伝達に關与するその他のチロシンキナーゼ、例えばablキナーゼ(好ましくは 10^{-6} M以上の範囲において)、srcキナーゼの科に由来するキナーゼ(好ましくは 10^{-6} M以上の範囲において)及びC-erbB2キナーゼ(HER-2)、並びにセリン/スレオニンキナーゼ、例えばタンパク質キナーゼC(好ましくは 10^{-6} M以上の範囲において)も阻害し、これらのキナーゼは全てヒト細胞を含む哺乳動物細胞の成長調節及び形質転換に役割を担っている。

【0047】C-erbB2チロシンキナーゼ(HER-2)の阻害は、例えばEGF-R-PTKに關して利用したE. McGlynnらの方法(Europ. J. Biochem. 207, 265-275を参照)に類似の方法で検出できる。C-erbB2キナーゼは周知のプロトコールにより単離でき、そしてその活性は例えばT. Akiyamaら、Science 232, 1644 (1986)又は好ましくはP. M. Guyら(J. Biol. Chem. 267, 13851-13856 (1992))の方法により決定できる。

【0048】このことは、式Iの化合物がチロシンキナーゼ及び近縁のチロシンキナーゼ類により媒介される過程を阻害するのにも適切であることを意味する。

【0049】例えば雌のBALB/c無毛マウス(Bomholtgard, デンマーク)に移植するヒト上皮細胞癌種A431(ATCC No. CRL 1555)を用いてインビボ抗腫瘍活性を試験した。実験のため、約1cm³のサイズを有するインビボで見つかった腫瘍をこの動物から無菌条件下で切り出した。これらの腫瘍をホモナイズに付し、10容量(W/V)のリン酸緩衝食塩水に懸濁し、そして動物の左脇に皮下注射した(0.2ml/マウス、例えば 10^6 細胞/マウス)。試験物質による処置は移植して5~8日目に開始し、そのときの腫瘍の直径は4~5mmであった。課題の試験物質[例えばラウログリコール(商標)(1,2-プロピレングリコールモノラウレート; 両構成異性体の複合物; Gattefosse S. A., Saint Priest, フランス)、ゲルシレ(Gelucire(商標))(グリセリドと、脂肪酸の部分ポリグリセリド、Gattefosse S. A., Saint Priest, フランス)又はセラミシート油の中に溶解]を15日間連続して経口的に投与した。腫瘍の増殖は、垂直状に腫瘍の直径をモニターすることにより決定し、そして腫瘍の体積を式 $\pi \times L \times D^2 / 6$ (L=長さ、D=腫瘍の軸線に対して右方向での腫瘍の直径)を用いて計算した。その結果を処置/コントロール(T/C)パーセ

ントとして示す。

【0050】式Iの化合物は従って例えば温和又は重症腫瘍の処置において有用である。これらは腫瘍の抑制を起こさせる、並びに代謝的転移及び微小転移巣の増殖の阻止が可能である。特に、これらは表皮の過剰増殖（乾癬）において、上皮物質の新形成、例えば乳癌の処置において、及び白血病の処置において使用できる。更に、該化合物は免疫系障害及び炎症の処置に、これらの障害にタンパク質キナーゼが関与している限り使用できる。該化合物は中枢又は末梢神経系の障害の処置においても、タンパク質キナーゼが信号伝達に関与している限り使用できる。最後に、式Iの化合物は抗微生物特性も有し、従ってこれらは細菌、例えばサルモネラチフィムリウム（*Satt Salmonella typhimurium*）、ウィルス、例えばバクシニア（*vaccinia*）ウィルス、及びその他の微生物であって成長因子に応答するタンパク質キナーゼと相互作用するものにより生ずる障害の処置にも適しうる。

【0051】式Iの化合物は単独で、及びその他の薬理的に活性な物質、例えば（a）プロアミン合成の酵素の阻害剤、（b）タンパク質キナーゼCの阻害剤、

（c）その他のチロキシキナーゼの阻害剤、（d）サイトカイン、（e）ネガティブ成長調節剤、例えばTGF- β 又はIFN- β 、（f）アロマターゼ阻害剤、

（g）アンチオエストロゲン又は（h）シトステートとの組合せで使用できる。

【0052】下記に述べる式Iの化合物の群において、例えば置換基についての一般定義は、上記した一般定義に述べたより詳しい定義によりそれぞれ個別に置き代わられうる。

【0053】好ましい式Iの化合物は、 A_1 及び A_2 が互いに独立して、水素、低級アルキル、置換化低級アルキルであって、以下の基、即ち、アミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、 C_3-C_8 シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ（ここでこのアルコキシ基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アル

キルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ（ここでこの低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより）、フェニル低級アルキルチオ、低級アルカノイルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、フェニル低級アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、チオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、ウレイド、ウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、チオウレイド、チオウレイドであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、アミジノ、アミジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されているもの、グアニジノ、グアニジノであって、その窒素原子のうちの1、2又は3個全てにおいて低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルで置換されているもの、オキソであって、 A_1 又は A_2 を保有する窒素原子に結合している炭素上に結合していないもの、チオキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、低級アルカノイルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノー又はN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-低級アルカノイルヒドラゾノ、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ及び低級アルキルチオイミノより成る系列から選ばれる2個まで基により置換されている低級アルキルであるか；又は低級アルケニルもしくは低級アルキニル（それぞれは置換化低級アルキルに関して記載した基のいずれかにより置換されているか、又は未置換である）であるか；又は複素環式低級アルキルであって、複素環が以下の基、即ち、ピロリル、2、5-ジヒドロピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリ

ジニル、トリアゾリル、例えば 1, 2, 3-、1, 2, 4-もしくは 1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、例えば 1-もしくは 2-テトラゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S, S-ジオキソチオモルホリノ、1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル及び 1, 2-ジヒドロ-もしくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルより成る系列から選ばれる基（ここでそれぞれは低級アルキルに末端結合しており、そして環の窒素原子を介して結合しており、更にそれぞれは、未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルカノイル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている）であるものであるか；あるいは A₁ と A₂ が一緒になって低級アルキレンであって未置換であるか又は以下の基、即ち、低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ又はモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル（ここでこの低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ-低級アルキル、フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ-低級アルキル、フェニルアミノ、フェニルアミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、フェニル-低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、フェニルカルボニルアミノ-低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキル（その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル-低級アルコキシ、フェニル-低級アルコキシ-低級アル

キル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、メルカプト、メルカプト-低級アルキル、低級アルキルチオ又は低級アルキルチオ-低級アルキル（その末端低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、フェニル-低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ-低級アルキル、低級アルカノイルチオ、低級アルカノイルチオ-低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、フェニル-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、シアノ、シアノ-低級アルキル、カルバモイル、カルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-低級アルキル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル-低級アルキル、N-フェニルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル-低級アルキル、チオカルバモイル、チオカルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、ウレイド、ウレイド-低級アルキル又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているウレイドもしくはウレイド-低級アルキル、チオウレイドもしくはチオウレイド-低級アルキル又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているチオウレイドもしくはチオウレイド-低級アルキル、ヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているヒドラジノもしくはヒドラジノ-低級アルキル、アミジノもしくはアミジノ-低級アルキル又はそれぞれが窒素原子のうちの一方又は両方において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルにより置換されているアミジノもしくはアミジノ-低級アルキル、グアニジノもしくはグアニジノ-低級アルキル又はそれぞれが窒素原子のうちの 1, 2 又は 3 個全てにおいて低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているグアニジノもしくはグアニ

ジノー低級アルキル、オキシ、オキシノー低級アルキル、チオキシ、チオキシノー低級アルキル、イミノ、イミノ低級アルキル、低級アルキルイミノ、低級アルキルイミノー低級アルキル、低級アルカノイルイミノ、低級アルカノイルイミノー低級アルキル、ヒドロキシイミノ、ヒドロキシイミノー低級アルキル、低級アルコキシイミノ、低級アルコキシイミノー低級アルキル、ヒドラゾノ、ヒドラゾノー低級アルキル、N-モノーもしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ、N-モノーもしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノー低級アルキル、N-低級アルカノイルヒドラゾノ、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、N-低級アルカノイルヒドラゾノー低級アルキル、低級アルコキシカルボニルヒドラゾノー低級アルキル、低級アルキルチオイミノ及び低級アルキルチオイミノー低級アルキルより成る系列から選ばれる3個までの基により置換されている低級アルキレンを形成しており；Ar₁及びAr₂が互いに独立して、アリール、ヘテロアリールであって、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル及びトリアジニル（それぞれは、未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている）より成る系列から選ばれるものであるか、又はC₃-C₈シクロアルキル（これは未置換であるか、又は低級アルコキシもしくはヒドロキシルにより置換されている）であり；XがO又はSであり；Yがアミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ（ここで低級アルキル未置換であるか又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されている）、C₃-C₇シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ハロー低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子のうち的一方又は両方において、低級アルキル（これはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているか、未置換である）により又はアリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているものであるか、又はヒ

ドロキシアミノ、低級アルコキシアミノ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である）、低級アルキレンアミノもしくは低級アルキレンアミノであって、-O-、-S-又は-NR'-（ここでR'は低級アルキル又は低級アルカノイルである）により中断されているもの、低級アルコキシ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、又は低級アルキルチオであって、未置換であるか、又はその低級アルキルチオ基においてヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているものであるか、又は更に、もしXが酸素そしてZが置換化メチルであるなら、Yがヒドロキシルであり；Zが置換化メチル（ここでその置換基は、アミノ、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ及び／又はジ低級アルキルアミノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、低級アルカノイルオキシ、低級ア

ルキルチオ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、シアノ、ウレイド、1-もしくは3-モノ低級アルキルウレイド、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその窒素原子の一方又は両方において低級アルキルにより置換されているもの、グアニジノ、グアニジノであってその窒素原子のうちの1、2又は3個全てが低級アルキルによって置換されているもの；オキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノもしくはN、N-ジ低級アルキルヒドラゾノ及び低級アルキルチオイミノより成る系列から選ばれる）、カルボキシル、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルキルチオカルボニル（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は未置換である）、アリールオキシカルボニルもしくはアリール-低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノもしくはN、N-ジ低級アルキルカルバモイル（ここでその低級アルキルはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である）、 C_6-C_7 シクロアルキルアミノカルボニル、N-フェニル-低級アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、ヒドラジノカルボニル、ヒドラジノカルボニル〔ここでその窒素原子の一方又は両方又は、低級アルキル（これはヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低

級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているか又は未置換である）、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されている）、ヒドロキシアミノカルボニル、低級アルコキシアミノカルボニル

（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているか、又は未置換である）、低級アルキレンアミノカルボニル、又は低級アルキレンアミノカルボニルであって、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR'-$ （ここで R' は低級アルキル又は低級アルカノイルである）により中断されているものであるか、あるいは上記の基の対応のチオ類似体（結合性カルボニル基がチオカルボニルに置き換えられているもの）であるか；あるいはYとZが一緒になって式 $-O-CH_2-$ の二価基を形成しており（この酸素はYの箇所に結合しており、そしてメチレンの炭素はZの箇所に結合している）；ここで、上記の基において、アリールはフェニルであり、これは未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン（2個の隣接C原子に連結）、 C_6-C_7 シクロアルキル、フェニル-低級アルキルもしくはフェニル；ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されている低級アルキル；ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、フェニルオキシ、低級アルケニルオキシ、ハロー低級アルケニルオキシもしくは低級アルキニルオキシ；低級アルキレンジオキシ（2個の隣接C原子に連結）；低級アルカノイルオキシ、フェニル-低級アルカノイルオキシもしくはフェニルカルボニルオキシ；メルカプト；低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル；フェニル-低級アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニルもしくはベンゼンスルホニル；ハロゲン、ニトロ、アミノ；低級アルキルアミノ、 C_6-C_7 シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ；ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ、低級ア

ルキレンアミノ；低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ；低級アルカイル、フェニル低級アルカノイルもしくはフェニルカルボニル；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイルもしくはN-フェニルカルバモイル；シアノ、ホスホリロキシであって、その隣原子において、ヒドロキシル、低級アルコキシ及びフェニル低級アルコキシ（例えばベンジルオキシ）より成る系列から互いに独立して選ばれる2個の基により置換されているもの、又はホスホリロキシであって、その隣原子においてフェニルレン-1, 2-ジオキシにより置換されているもの、スルホ（ SO_2H ）；低級アルコキシスルホン；スルファモイル、N-低級アルキルスルファモイル、N、N-ジ低級アルキルスルファモイル及びN-フェニルスルファモイルより成る群から選ばれる1又は数個の置換基により置換されているものであり、ここでこれらの置換基におけるフェニル基がそれぞれの場合において未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている、化合物、並びに塩形成基が存在しているならばその塩、及び互変異性基が存在しているならばその互変異性体である。本発明は、活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び／又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0054】非常に好ましい式Iの化合物は、 A_1 及び A_2 が互いに独立して水素、アミノ低級アルキル、例えば2-アミノエチルもしくは3-アミノプロピル、カルバモイル低級アルキル、例えば3-カルバモイルプロピル、(3-低級アルキルウレイド)-低級アルキル、例えば(3-メチルウレイド)-低級アルキル-例えば3-(3-メチルウレイド)プロピル、又は更には低級アルケニル、例えばアリルであるか、あるいは A_1 と A_2 とが一緒になって1, 2-エチレン（これは未置換であるか、又はアミノ低級アルキル、例えばアミノメチル、ヒドロキシ低級アルキル、例えばヒドロキシメチル及びヒドロキシミノ低級アルキル、例えばヒドロキシミノメチルより成る系列から選ばれる置換基により置換されている）、特に1, 2-エチレン、1-ヒドロキシメチル-1, 2-エチレン、1-アミノメチル-1, 2-エチレン、又は1-ヒドロキシミノメチル-1, 2-エチレンであり； A_{r1} 及び A_{r2} が互いに独立して未置換のフェニルであるか、又は低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばフッ素

もしくはヨウ素、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル及びシアノより成る系列から選ばれる基によりo-, m-もしくはp-位において置換されているフェニルであるか、又はペンタフルオロフェニル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-もしくは5-ピリジニル又は1, 3, 5-トリアジン-2-イルであり、好ましくは両者は同一の基であり、特にフェニル又は4-フルオロフェニルであり、Xが酸素であり；Yがアミノ、低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、フェニルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、例えば2-ヒドロキシエトキシ又はヒドラジノであるか、又は更にZがヒドロキシメチル、低級アルカノイルオキシメチル、ホルミル又はヒドロキシミノメチルであるなら、Yがヒドロキシルであり；Zがヒドロキシメチル、低級アルカノイルオキシメチル、例えばアセトキシメチル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルコキシカルボニル、例えば2-ヒドロキシエトキシカルボニル、カルバモイル、ホルミル又は更にはヒドロキシミノメチルであるか；又はYとZが一緒となって式 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ の二価基（ここでこの酸素はY位に結合し、そしてメチレンの炭素はZ位に結合している）を形成している化合物、塩形成基があるならばその塩、又はYがアミノもしくは低級アルカノイルアミノであり、そしてZがホルミルである式Iの化合物の特定の環鎖互変異性体である。本発明は、活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び／又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0055】より好ましい式Iの化合物は、 A_1 及び A_2 がそれぞれ水素原子であり； A_{r1} 及び A_{r2} が互いに独立して未置換のフェニルであるか、又は低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばフッ素もしくはヨウ素、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル及びシアノより成る系列から選ばれる基によりo-, m-もしくはp-位において置換されているフェニルであるか、又はペンタフルオロフェニルであり、好ましくは両者とも同一の基であり、特にフェニル又は4-フルオロフェニルであり；Xが酸素であり；Yがアミノであり；そしてZがカルバモイルである化合物；塩形成基があるならばその塩である。本発明は、活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び／又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学

的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0056】その他の式 I の化合物は、 A_1 と A_2 が一緒となって未置換の 1, 2-エチレンであるか、又はヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチル、アミノ-低級アルキル、例えばアミノメチル及びヒドロキシイミノ-低級アルキル、例えばヒドロキシイミノメチルより成る系列から選ばれる基により置換された 1, 2-エチレンであり、 A_{r1} 及び A_{r2} が互いに独立して、未置換であるか、又は低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばフッ素もしくはヨウ素、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル及びシアノより成る系列から選ばれる基により *o*-, *m*-もしくは *p* 位において置換されたフェニル、又はペンタフルオロフェニルであり、好ましくは両者とも同一の基であり、特にフェニル又は 4-フルオロフェニルであり；X が酸素であり；Y がアミノ又はヒドロキシ-低級アルコキシ、例えば 2-ヒドロキシエトキシであり；そして Z がカルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、ヒドロキシ-低級アルコキシカルボニル、例えば 2-ヒドロキシエトキシカルボニル又はカルバモイルである化合物；又は塩形成基があるならその塩である。本発明は、活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び／又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0057】好ましい式 I の化合物、 A_1 及び A_2 が互いに独立して水素、又は置換化低級アルキル、好ましくは水素であるか、又は 2 個までの基により置換されている低級アルキル〔この基はアミノ（例えばこれにより置換されてアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピルもしくはアミノブチルとなる）、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）（例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、もしくはアミノブチル）、 $C_6 \sim C_7$ シクロアルキルアミノ、フェニル低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、フェニル低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ（＝ベンゾイルアミノ）、ヒドロキシル、

（例えばこれにより置換されてヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルとなる、低級アルコキシ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ（ここでその低級アルキル基は、ヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、又は好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルキルチオ、低級アルカノイルチオ、カルボキシル（例えばこれにより置換されてカルボキシメチル、カルボキシエチル又はカルボキシプロピルとなる）、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、もしくは第三ブトキシカルボニル、（特に、これにより置換されてメトキシ-もしくはエトキシカルボニルメチル、-エチルもしくはプロピルとなる）もしくはフェニル-低級アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、シアノ、カルバモイル（例えばこれにより置換されてカルバモイルメチル、カルバモイルエチルもしくはカルバモイルプロピルとなる）、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、チオカルバモイル、N-低級アルキルチオカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル、ウレイド、ウレイドであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール-低級アルキルで置換されているもの、特に 1-もしくは 3-モノ-、1, 3-もしくは 3, 3-ジ-又は 1, 3, 3-トリ-低級アルキルウレイド、1-もしくは 3-フェニルウレイド、1-もしくは 3-モノ-、1, 3-もしくは 3, 3-ジ-又は 1, 3, 3-トリフェニル-低級アルキルウレイド、例えば 3-低級アルキルウレイド、例えば 3-メチルもしくは 3-エチルウレイド、特に 3-メチル-もしくは 3-エチルウレイドメチル、-エチルもしくは-プロピル、チオウレイド、チオウレイドであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはア

リール—低級アルキルで置換されているもの、特に1—もしくは3—モノー、1, 3—もしくは3, 3—ジ—又は1, 3, 3—トリ—低級アルキルチオウレイド、1—もしくは3—フェニルチオウレイド、1—もしくは3—モノー、1, 3—もしくは3, 3—ジ—又は1, 3, 3—トリフェニル—低級アルキルチオウレイド、例えば3—低級アルキルチオウレイド、例えば3—メチル—もしくは3—エチルチオウレイド、特に3—メチル—もしくは3—エチルチオウレイドメチル、—エチルもしくは—プロピル、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているもの、特に1—もしくは2—モノー1, 2—もしくは2, 2—ジ—又は1, 2, 2—トリ—低級アルキルヒドラジノ、1—もしくは2—フェニルヒドラジノ、1—もしくは2—モノー、1, 2—もしくは2, 2—ジ—もしくは1, 2, 2—トリフェニル—低級アルキルヒドラジノ、例えば2, 2—ジ低級アルキルヒドラジノ、例えば2, 2—ジ—メチル—もしくは2, 2—ジ—エチルヒドラジノ、アミジノ（例えばこれにより置換されてアミジノメチル、アミジノエチル又はアミジノプロピルとなる）、アミジノであって、その一方又は両方の窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されたもの、特にN¹—もしくはN²—モノー、N¹, N²—ジ—もしくはN¹, N¹—ジ—もしくはN¹, N¹, N²—トリ—低級アルキアミジノ、N¹—もしくはN²—フェニルアミジノ、N¹—もしくはN²—モノー、N¹, N²—、N¹, N¹—ジ—もしくはN¹, N¹, N²—トリフェニル—低級アルキルアミジノ、例えばN¹, N¹—ジ—低級アルキルアミジノ、例えばN¹, N¹—ジ—メチル—もしくはN¹, N¹—ジ—エチルアミジノ、グアニジノ（例えばこれにより置換されたグアニジノメチル、グアニジノエチル又はグアニジノプロピルとなる）、グアニジノであって、その1, 2又は3個全ての窒素原子において低級アルキル、アリールもしくはアリール低級アルキルにより置換されているもの、特に1—、2—もしくは3—モノー、1, 1—、3, 3—、1, 2—、1, 3—もしくは2, 3—ジ—、1, 1, 2—、1, 1, 3—、1, 2, 3—、1, 3, 3—もしくは2, 3, 3—レリー、1, 1, 2, 3—、1, 2, 3, 3—テトラもしくは1, 1, 2, 3, 3—ペンタ低級アルキルグアニジノもしくは—フェニル—低級アルキルグアニジノ、特に3, 3—ジ低級アルキルグアニジノ、例えば3, 3—ジエチルグアニジノもしくは3, 3—ジエチルグアニジノ、オキソであってA₁又はA₂を保有しない窒素原子に結合している炭素に結していないもの（例えばこれにより置換されて2—オキソプロピル又は3—オキソ—n—ブチルとなる）、チオキソ、イミノ、低級アルキルイミノ、低級アルカノイルイミノ、例えばアセチルイミノ、ヒドロキシイミノ（HO

—N=）（例えばこれにより置換されてヒドロキシイミノメチル（HO—N=CH—）、ヒドロキシイミノエチル又はヒドロキシイミノプロピルとなる）、低級アルコキシイミノ、例えばメトキシイミノ、ヒドラゾノ（例えばこれにより置換されてヒドラゾノメチル、—エチル又は—プロピルとなる）、N—モノーもしくはN, N—ジ低級アルキルヒドラゾノ、N—低級アルカノイルヒドラゾノ、例えばアセチルヒドラゾノもしくは低級アルコキシカルボニルヒドラゾノ、例えば第三ブトキシカルボニルヒドラゾノ、及び低級アルキルチオイミノ、例えばメチルチオイミノもしくはエチルチオイミノ（特にこれにより置換されてメチルチオイミノ—もしくはエチルチオイミノメチル、—エチルもしくは—プロピルとなる）より成る系列から選ばれる）、特に、水素又は線形低級アルキルであって上記の基のいづれかにより末端置換されたもの、主として水素又はアミノ—低級アルキル、例えば2—アミノエチル又は3—アミノプロピル、カルバモイル—低級アルキル、例えば3—カルバモイルプロピル、又は（3—低級アルキルウレイド）—低級アルキル、例えば（3—メチルウレイド）—低級アルキル、例えば3—（3—メチルウレイド）、プロピルであり；Ar₁及びAr₂が互いに独立してアリール又はヘテロアリールであり；XがOであり；Yがアミノ、低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、フェニルアミノもしくはヒドラジノであるか、又は置換化低級アルコキシ、特にヒドロキシ低級アルコキシ、例えば2—ヒドロキシエトキシであるか、あるいはZが置換化メチルなら、Yがヒドロキシルであり；そしてZが置換化メチル、特にヒドロキシルメチル、低級アルカノイルオキシメチル、例えばアセトキシメチル、又はホルミル、カルボキシル、エステル化カルボキシル、特に低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、又はヒドロキシ—低級アルコキシカルボニル、例えば2—ヒドロキシエトキシカルボニル、又は（更には）ヒドロキシイミノメチルであるか；あるいはYとZが一緒になって式—O—CH₂—の二価基（ここで酸素はY位に結合しており、そしてメチレンの炭素はZ位に結合している）を形成しており、ここで前記の定義において：アリールは好ましくはフェニルであり、これは未置換であるか、又はもしくは数個の、好ましくは5個までの、特にもしくは2個の、特に1個の置換基により特にP位において、又はハロゲン—特にフッ素の場合は5個までの置換基により置換されており、その置換基は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン（2個の隣接C原子に結合）C₆—C₇シクロアルキル、フェニル—低級アルキル又はフェニル；低級アルキルであってヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホ

ニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより置換されている低級アルキル；ヒドロキシル；低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、フェニルオキシ、低級アルケニルオキシ、ハロー低級アルケニルオキシもしくは低級アルキニルオキシ；低級アルキレンジオキシ（2個の隣接C原子に連結）；低級アルカノイルオキシ、フェニル-低級アルカノイルオキシもしくはフェニルカルボニルオキシ（＝ベンジルオキシ）；メルカプト；低級アルキルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル〔-S(=O)-低級アルキル〕；フェニル-低級アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、低級アルキルスルホニル〔-S(O₂)-低級アルキル〕、フェニル-低級アルキルスルホニルもしくはベンゼンスルホニル；ハロゲン、ニトロ、アミノ；低級アルキルアミノ、C₆-C₇シクロアルキルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノもしくはフェニルアミノ；ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニルアミノ、N-低級アルキル-N-フェニル低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ；低級アルカノイルアミノ、フェニル-低級アルカノイルアミノもしくはフェニルカルボニルアミノ（ベンゾイルアミノ）；低級アルカノイル、フェニル-低級アルカノイルもしくはフェニルカルボニル（＝ベンゾイル）；カルボキシル；低級アルコキシカルボニル；カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイルもしくはN-フェニルカルバモイル；シアノ、ホスホロキシであって、その隣原子において、ヒドロキシル、低級アルコキシ及びフェニル低級アルコキシ（例えばベンジルオキシ）より成る系列から互いに独立して選ばれる2個の基により置換されているもの、又はホスホロキシであって、その隣原子においてフェニルレン-1, 2-ジオキシにより置換されているもの；スルホ(SO₂H)；低級アルコキシスルホニル；スルファモイル(-SO₂NH₂)、N-低級アルキルスルファモイル、N、N-ジ低級アルキルスルファモイル及びN-フェニルスルファモイルより成る群から選ばれ、ここでこれらの置換基におけるフェニル基はそれぞれの場合において未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されており、好ましくは未置換のフェニルであるか、又は低級アルキル、例えばメチルもしくはエチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばフッ素もしくはヨウ素、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニル及びシアノより成る系列から選ばれる置換基によりo-、m-もしくはp-置換されたものであるか、又はペンタフルオロフェ

ニルであり、そしてヘテロアリアルが好ましくは3個までの環素原子を有する5又は6員環、例えばイミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル又はトリアジニルであり、そして環の炭素原子を介して結合しており、この環は未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されていてよく、主として2-、3-もしくは4-ピリジル、2-、4-もしくは5-ピリミジニル又は1, 3, 5-トリアジン-2-イルである化合物；並びに塩形成基があるならその塩、及び／又は互変異性基があるならその互変異性体である。

【0058】非常に極めて好ましい式Iの化合物は、A₁及びA₂が互いに独立して水素であるか、又はアミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ（ここでその低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、低級アルコキシ（その低級アルキル基はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び／又はシアノにより一置換もしくは二置換されているか、好ましくは未置換である）、フェニル-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、フェニル-低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、ウレイド、1-もしくは3-モノ-又は1, 3-もしくは3, 3-ジ-低級アルキルウレイド、オキソであってA₁又はA₂を保有する窒素に結合している炭素原子上に結合していないもの、イミノ及びヒドロキシイミノより成る系列から選ばれる2個までの基により置換された低級アルキルであり、特に水素であるか、又は上記の基のうちのいずれかにより末端置換された線形低級アルキルであり、主として水素又はアミノ-低級アルキル、例えば2-アミノメチル又は3-アミノプロピル、カルバモイル-低級アルキル-例えば3-カルバモイルプロピル又は(3-低級アルキルウレイド)-低級アルキル、例えば(3-メチルウレイド)-低級アルキル、例えば3-

(3-メチルウレイド) -プロピルであり、 A_{r1} 及び A_{r2} が互いに独立してフェニル（これは未置換であるか、又は1もしくは2個の置換基、特に1個の置換基により主としてp-位において、又はハロゲン、特にフッ素の場合は5個までの置換基により置換されており、その置換基は低級アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル及びシアノより成る群から選ばれる）であるか、又は2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-もしくは5-ピリミジニル及び1, 3, 5-トリアジン-2-イルより選ばれるヘテロアリール（それぞれは未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及び/もしくはトリフルオロメチルにより置換されている）であり；XがOであり；Yがアミノ、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ヒドラジノもしくはヒドロキシ、低級アルコキシであるか、又は更にはZがヒドロキシメチル、低級アルカノイルオキシメチル、ホルミルもしくはヒドロキシイミノメチルなら、Yがヒドロキシであり；そしてZがヒドロキシメチル、低級アルカノイルオキシメチル、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニルもしくはヒドロキシ-低級アルコキシカルボニルであるか、又は（更には）ヒドロキシイミノメチルであるか；又はYとZが一緒となって式-O-CH₂-の二価基を形成（ここで酸素はY位に、そしてメチレンの炭素原子はZ位に結合している）している化合物；塩形成基があるならその塩、及び/又は互変異性基があるならその互変異性体である。

【0059】今迄に挙げた中で最も好ましい式Iの化合物は A_1 及び A_2 が水素であるか、2個の基 A_1 と A_2 のうちの一方が水素であり、そして他方が各ケースにおいて述べた置換基のいずれかにより置換された低級アルキルであるか；又は A_1 とAとが一緒になって未置換であるか又は各ケースにおいて述べた置換基のいずれかにより置換された低級アルキレンであり；残りの基が前記した通りである化合物である。本発明は、特に活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び/又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0060】特に重要なのは下記の式Iの化合物

4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタル酸ジアミド、ビス (2-ヒドロキシエチル) 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、2, 3-ジカルボキシレート、4, 5-ジアニリノフタル酸ジアミド、4, 5-ビス (2-ヨードアニリノ) フタル酸ジアミド

4, 5-ビス (3-ヨードアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-ヨードアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-メトキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-メトキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-メトキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-シアノアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-シアノアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-シアノアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-フルオロアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-フルオロアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (ペンタフルオロアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-ヒドロキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-ヒドロキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-ヒドロキシアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-エチルアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-エチルアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-エチルアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (3-メチルアニリノ) フタル酸ジアミド
4, 5-ビス (2-メチルアニリノ) フタル酸ジアミド
5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、6-アミノメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、メチル-6-アミノメチル-5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、メチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、6-アミノメチル-5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、メチル-6-アミノメチル-5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-5,

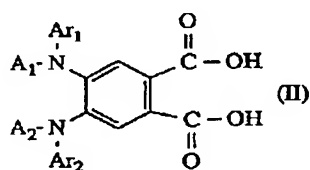
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、メチル-5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート、5, 8-ビス(4-フルオロフェニル)-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、メチル-5, 8-ジフェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、又は5, 8-ジフェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド、又は塩形成基が存在しているならばその塩である。

【0061】最も好ましいは実施例に述べている式Iの化合物、塩形成基があるならその塩、及び互変異性基があるならその互変異性体である。本発明は、活性成分としてこれらの化合物を有する薬理学的組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置におけるかかる化合物の利用及び／又はヒトもしくは動物の身体の治療的処置のためのかかる化合物の利用又は上記の障害の処置のための薬理学的組成物の調製のためのかかる化合物の利用に関する。

【0062】式Iの化合物は、例えば；

a) XがOであり、Yがアミノ、置換化アミノ、置換化低級アルコキシ、又は未置換もしくは置換化低級アルキルチオであり、そしてZがカルボキシル、エステル化カルボキシルもしくはアミド化カルボキシルであり、そして残りの基が式Iの化合物について前記した通りである式Iの化合物又はその塩を形成せしめるために、次式IIのジカルボン酸の反応性酸誘導体

【化7】



(式中、 A_1 , A_2 , Ar_1 及び Ar_2 は前記した通り) を、次式IIIの化合物

W_1-H (III)

(式中、 W_1 は未置換もしくは置換化アミノ、置換化低級アルコキシ又は未置換もしくは置換化アルキルチオである) と反応させて、基Yを導入せしめ、及び／又は水と、もしくは次式IVの化合物

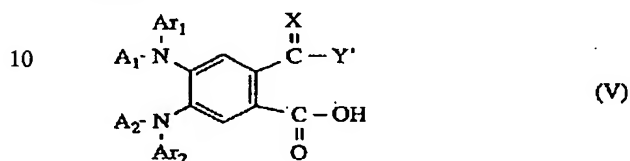
W_2-H (IV)

(式中、 W_2 はエステル化カルボキシ又はアミド化カルボキシルであるZの製造のために適する補助基である) と反応させて基Zを作り(ここで反応に関与しなく、且つ、式II, III 及びIVの出発材料に存在している官能基は所望するならば保護形態において存在している)、次

いで、下記の追加の工程手順のうちのいずれかの前及び／又は後に存在している保護基を脱離せしめるか、あるいは、

b) Zがヒドロキシメチル又はホルミルであり、そして残りの基が式Iの化合物について前記した通りである式Iの化合物又はその塩及び／もしくは互変異性体を製造するために、次式Vのカルボン酸

【化8】



〔式中、 Y' はヒドロキシルであるか、又は式Iの化合物について前記した基のいずれかであり(Y' がヒドロキシルならXは酸素であることを条件とする)、そして残りの基が式Iの化合物について前記した通りである〕もしくはかかるカルボン酸の反応性誘導体を還元せしめ(ここで反応に関与しなく、且つ、式Vの出発材料に存在している官能基は所望するならば保護形態にある)、次いで下記の追加の工程手順のいずれかの前及び／又は役に存在している保護基を脱離せしめ、次いで所望するならば、追加の工程手順として、獲得できうる式Iの化合物を別の式Iの化合物に変換せしめる、及び／又は獲得できうる塩を遊離化合物もしくは別の塩へと変換せしめる、及び／又は獲得できうる式Iの遊離化合物を塩へと変化せしめる、及び／又は獲得できうる式Iの異性体化合物の複合物を個別の異性体に分けること；による本質的に知られている方法によって獲得できる。

【0063】何らかの記載がない限り、下記のより詳しい方法に示す A_1 , A_2 , Ar_1 , Ar_2 , X, Y 及び Z の記号は式Iの化合物に関して定義した通りである。

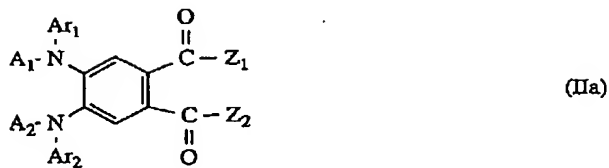
【0064】ジカルボン酸誘導体の製造

式IIのジカルボン酸誘導体は反応性誘導体として存在し、1又は両方、好ましくは両方のカルボキシル基が誘導化されることが、例えば活性化酸誘導体として、遊離カルボキシル化合物由来のエステルとして、例えば低級アルキルエステルとして、反応性無水物として、又は活性環式イミドとして誘導化されることが可能である。更に、これらの反応性誘導体はその場で形成される。両方のカルボキシル基は同時に(式IIIの化合物は式IVの化合物と同等であり； $-(C=X)-Y$ がZに相当する式Iの化合物を提供する)又は順次に(式IIIの化合物と式IVの化合物は同一又は異なり；Zとは異なる $-(C=X)-Y$ が規定された化合物を提供する)反応しうる。

【0065】

適切な活性化酸誘導体は例えば式IIaの化合物

【化9】



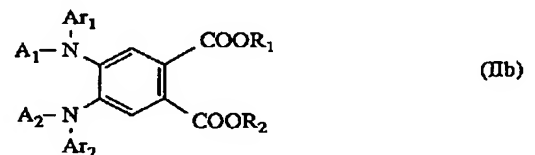
(式中、Z₁ 及び/又は Z₂ はヒドロキシルであるか、又は特に反応性活性化ヒドロキシルであり、ここで2個の基 Z₁ 及び Z₂ の両方がヒドロキシルであることはない) である。

【0066】式IIの遊離なカルボン酸は、例えば強酸、例えばハロゲン化酸、硫酸、スルホン酸もしくはカルボン酸により、又は酸性イオン交換剤、例えば塩酸、臭化水素酸もしくはヨウ化水素酸、硫酸、未置換であるかもしくは例えばハロゲンにより置換されたアルカンカルボン酸により、又は好ましくは過剰量の式IIの酸により、所望するならば水結合剤により形成される反応水を結合しながら、共沸蒸留により反応水を除去しながら、又は酸無水物による特に無機酸無水物、例えばカルボン酸無水物、例えば低級アルカンカルボン酸無水物（ギ酸無水物を除く）、例えば酢酸無水物による抽出エステル化を伴って、又は適当な活性化もしくは下記に記のカップリング剤により、特にその場において活性化されうる。Z₁ 及び/又は Z₂ はアジド（これは例えば適当な酸エステルを対応のヒドラジドを介して反応させ、この後者を亜硝酸で処理することにより獲得できる）；ハロゲン、特に塩素又は臭素（これは例えば有機酸ハロゲン化物、特にオキサリル二ハロゲン化物、例えばオキサリル二塩化物、又は特に無機酸ハロゲン化物、例えば燐又は硫黄の酸ハロゲン化物、例えば三塩化燐、二臭化燐、五塩化燐、五臭化燐、オキシ塩化燐、オキシ臭化燐、塩化チオニル又は臭化チオニルとの反応により獲得できうる）；シアノメチル、ニトロキシフェノキシ、例えば4-ニトロフェノキシもしくは2, 4-ジニトロフェノキシ、又はポリハロフェノキシ、例えばペンタクロロフェノキシ（これは例えば関連の酸をクロロアセトニトリルによる塩基の存在下における処理により、又は酸を対応のニトロフェノールもしくはポリハロフェノールと、縮合剤、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は特に2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノンの存在下において反応させるとにより獲得できうる）；又は不斉酸無水物（これは例えば塩、例えばアルカリ金属塩、例えば式IIの酸又はその反応体、好ましくはアルカンカルボン酸、例えば酢酸のナトリウム又はカリウム塩を酸ハロゲン化物に反応させることにより獲得できる）であり、それぞれのケース、特に式IIのカルボン酸、ハロゲン化カルボン酸、例えば塩化カルボン酸の塩との反応、又は Z₁ 及び Z₂ がハロゲンである式IIa のハロゲン化カルボン酸と低級アルカンカルボン酸、特に酢酸ナトリウムもしくは酢酸カリウムとの反

応のケースにおいて相補的である。Z₁ 及び Z₂ は好ましくはハロゲン、例えば塩素又は臭素、及びアシロキシ、例えば低級アルカノイルオキシ、例えばアセチルオキシである。

【0067】式IIの化合物は下記の式IIb の化合物から、R₁ 及び R₂ の、例えばヒドロキシ塩基、例えばアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸バリウムによる、無水又は水溶溶媒又は溶媒混合物、例えば水性アルコール系溶液、例えばメタノール/水の中での、高温、例えば40℃～還流温度、特に還流温度より10℃低い温度から還流温度に至る温度での加水分解及び脱離により作られうる。もし低級アルキル基 R₁ 及び/又は R₂ が結合性炭素原子上で枝分れしているなら、酸加水分解も、例えば硫酸又はハロゲン化水素酸、例えば塩酸を使用して可能である。R₁ 及び/又は R₂ の代りに下記のカルボキシル保護基がある式IIb の化合物の類似体の製造も保護基の脱離により可能である。R₁ 及び/又は R₂ の代りにカルボキシル保護基がある式IIb の化合物の類似体は、例えば式Vの化合物の代りに、式IIb の化合物に類似するが R₁ 及び/又は R₂ の代りにカルボキシル保護基を有する化合物を製造するため用いる R₁ 及び/又は R₂ の代りにカルボキシ保護基がある類似化合物（これは式Vの化合物と同様に作られうる）を用い、式IIb 自体の化合物について説明する類似の反応により獲得できる。適切な条件、好ましくは保護基の脱離のために下記する条件のもとでの保護基の脱離は、獲得できた式IIb の化合物の類似体から式IIb の化合物を獲得するのに利用できる。前記した通り、これらは式IIa の遊離化合物を作るのに利用できる。式IIの化合物のエステルは好ましくは式IIb のそれである；

【化10】

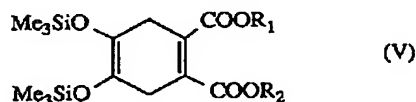


(式中、Ar₁, Ar₂, A₁ 及び A₂ は式Iについて定義した通りである。R₁ は低級アルキル、例えばメチルであり、そして R₂ は水素又は低級アルキル、例えばメチルである。) 上記の式Iの化合物をもたす式IIb の化合物、特に対応のモノ-又はジ-低級アルキルエステルの化合物と、式III 及び/又はIVの化合物との反応は、適当な溶媒、特に極性溶媒、例えばアルコール、例えばメタノールもしくはエタノール、又はエーテル、例えばテトラヒドロフラン、ニトリル、例えばアセトニトリル又はこれらの混合物（好ましくは式III 及び/又はIVのアミノ化合物を用いてエステルのアミド化を行うとき）、又は（式III 及び/又は式IVのアルコールを用い

てエステル転移を行うとき、これはアンモニアが存在していてもよい) 不活性溶媒を伴うもしくは好ましくは伴わない溶液又は溶融物(これは反応温度で液状である)の中で、式III及び/又はIVの適当な化合物を伴って、所望するならば保護ガスのもとで、又はオートクレーブの中で、30℃～240℃の温度、例えば50℃～課題の反応混合物の融点、又は50℃～課題の反応混合物の沸点、例えば50～130℃、好ましくは約120℃で、式III及び/又はIVのアミノ化合物によるアミド化の場合はオートクレーブの中で、縮合剤なしで、又は好ましくは存在下で、式IIaの化合物、特に2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンの反応において前述した通り、塩基例えば炭酸水素又は炭酸塩(式III及び/又はIVのアミノ化合物の炭酸塩又は炭酸水素として存在しうる)の存在下又はなしで、0～50℃の温度、特に室温で実施される; 式III及びIVの化合物が同一でないなら、2段の連続反応工程において実施し、式III及びIVの化合物のうち的一方、次いで他方の反応工程で行われる(所望の式Iの化合物は存在している任意の二次副産物から分離させることができる); 又は特に、R₁及びR₂がそれぞれ低級アルキルであり、そして式III及びIVの化合物が同一ならそれらを同時に置き換えることができる。

【0068】式IIIbの出発材料は例えば式Vのシクロヘキサジエン

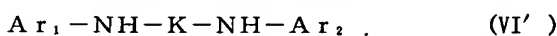
【化11】



(式中、Meはメチル(そうでなければ、存在しうるその他の低級アルキル基)であり、そしてR₁及びR₂は式IIbの化合物について定義した通りである)を、式VI



(式中、Aは特に水素、未置換もしくは置換化低級アルキル未置換もしくは置換化低級アルケニル、未置換もしくは置換化低級アルキニル、複素環式低級アルキル、アリール、アシル、低級アルコキシスルホンニル又はアリールスルホンニルであり、A₁又はA₂は前記した通りであり、そしてArはアリール、ヘテロアリール又は未置換もしくは置換化シクロアルキルであり、Ar₁もしくはAr₂は前記した通りである)と、又は式VI'のジアニリノ低級アルキレン化合物と



(式中、Ar₁及びAr₂は式Iについて前記した通り、例えばフェニルであり、そしてKは置換化、又は好ましくは未置換の低級アルキレン、A₁及びA₂が一緒になって形成される前記した未置換もしくは置換化低級アルキレンである)、酸触媒を伴って、例えば低級アル

カンカルボン酸、例えば酢酸の中で、80℃～環流温度、例えば100～約140℃で反応させることにより作られる(Matlin, Stephen A. と Barron, KennethのJ. Chem. Res. Synop. 8, 246-247 (1990)を参照のこと)。反応に関与しない出発材料における官能基は、必要ならば保護しておく。存在する保護基は適当な工程で除去してよい。保護基、その導入及びその脱離は下記に説明してある。基Arの置換基は縮合反応の後に、常用の芳香もしくは複素環化学の方法により、又は酵素的な方法により(例えば4-ヒドロキシル化)導入することもできる。

【0069】式Vの化合物は例えば2, 3-ビス(トリ低級アルキルシリルオキシ)ブタジエンとジ低級アルキルアセチレンジカルボキシレートとに由来するディールス-アルダー反応により作られ、これも上記の文献(Matlinら)に記載され、そしてそれに記載の方法に類似して実施できる。

【0070】A₁及びA₂並び/又はAr₁及びAr₂が異なる式IIbの不斉化合物を作るには、例えば式Vの化合物を2種の異なる式VIの化合物と、例えば順次に反応させ、次いで所望の式IIbの化合物を例えばシリカゲルでのクロマトグラフィー分離により単離することが可能である。

【0071】更に、A₁とA₂が一緒になって形成する未置換又は置換化低級アルキレンを除き基が前記した通りである式IIbの化合物を調製するため、例えばA₁及びA₂の代りに水素を有する式IIbの化合物を、

1) 次式VIIの試薬と反応させることが可能である:



(式中、W₃はA₁及び/又はA₂の定義において前記した通りの未置換もしくは置換化低級アルケニル、未置換もしくは置換化低級アルキニル又は複素環式低級アルキルであり、ここで置換化低級アルケニル又は置換化低級アルキニルの場合、Lは好ましくは二重結合の由来していない炭素原子に結合しており、そしてこれは置換基による反応が二重結合に対する付加よりもはるかに迅速となるように選ばれ; そしてLは離核性基、好ましくはトルエンスルホンニルオキシ又はハロゲン、例えば塩素、臭素もしくはヨウ素であるか、又は基W₃が2個以上の炭素原子を有するなら、2個の隣接炭素原子と結合しているオキサ(-O-)又はチア(-S-)であり(これはアルキル化の際に反応するオキシラン又はチイランを形成せしめる); この反応は強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド又は特に水酸化ナトリウムの存在下で、50℃～反応混合物の沸点の温度、例えば80～100℃で、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド又は尿素誘導体、例えば1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)の中で行われ、そしてその後の加



水分解の際に 2-ヒドロキシー又は 2-メルカプト-低級アルキル基を提供する) か、又は 2 個の隣接炭素原子と結合しているアザ (-NH-) である (これは反応の際に反応するアジランを形成せしめる) ; この反応は強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド又は特に水酸化ナトリウムの存在下で、50℃ ~ 反応混合物の沸点の温度、例えば 80 ~ 100℃ で、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド又は尿素誘導体、例えば 1, 3-ジメチルー 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU) の中で行われ、そしてその後の加水分解の際に 2-アミノ-低級アルキル基を形成する) ; ここで出発材料の官能基であって反応に関与しないものは遊離であるか又は保護形態にあり、そして存在している保護基は必要ならば適当な反応工程において脱離させる ; この反応は好ましくは強塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、アルカリ金属アミド、例えばナトリウムアミド、又はアルカリ金属低級アルキルアミド、例えばリチウムジイソプロピルアミド、特に水酸化ナトリウム又はナトリウムアミドの存在下において行なわれ (これは例えば塩基の油の中の分散物として、 A_1 及び A_2 の代りに水素原子を有するそれぞれのケースの式 II b の化合物のモル量に対して当モル量で、又は過剰量で、例えば 5 倍モル量で、特に 1 ~ 2 倍モル量で加えられる)、室温 ~ 反応混合物の還流温度で、特に約 80 ~ 約 100℃ で、非プロトン系、特に極性溶媒、例えば酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチルー 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU) もしくはヘキサメチルホスホリックトリアミド、又はかかる溶媒の複混合物の中で、保護ガス、例えばアルゴン又は窒素の存在下又は非存在下で行われ、ここで塩基としてアルカリ金属アミドを使用したとき、生成されるアンモニアは真空、例えば 0.1 ~ 100、特に 0.5 ~ 10 トルを適用することにより除去する] 並びに / 又は

2) 次式 VII' の酸と反応させることが可能である :
 $W_3' - L' \quad (VII')$

(式中、 W_3' は A_1 及び / 又は A_2 の定義において前記した通りのアシル、低級アルキルスルホニル又はアリールスルホニルであるか、又はその反応性誘導体であり、ここで L' は水素又は式 II a の化合物における Z_1 について前記した基、特にハロゲンである ; その反応条件は式 II の化合物と式 III 及び / 又は V の化合物との反応について説明したものと類似である)。

【0072】基 A_1 及び A_2 のうち的一方のみが水素を除く前記に定義した通りであり、そして他方の基が水素である式 I の化合物を製造することを所望するとき、その反応は、 A_1 及び A_2 の代りに水素を有する式 II b の化合物のモル量に対して、0.2 ~ 2 倍モル量、例えば 1 ~ 1.6 倍モル量に相当する式 VII 又は VII' の化合

物のモル量によって実施する。 A_1 及び A_2 が水素である式 II b の化合物の両水素原子を、水素を除く A_1 及び A_2 の定義に述べた基により交換することを所望するとき、過剰量の、例えば 2 ~ 10 倍、特約 2 ~ 3 倍量の式 VII 又は VII' の化合物を使用することが好ましい。

【0073】式 V, VI, VI', VII 及び VII' の化合物は公知であり、そして市販されているか、又は本質的に知られる方法によって製造できうる。

【0074】式 VII の化合物において、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル W_3 は好ましくは未置換であるか、又は保護型アミノにより置換され、特にアミノ-低級アルキルにおいて、例えばフタルイミド-低級アルキル、例えばフタルイミドプロピル、例えばモノ-低級アルキルアミノであって低級アルコキシカルボニル例えば第三ブチルオキシカルボニルにより保護され、且つ、モノ-低級アルキル基において未置換であるかもしくはモノ-低級アルキル基において前記の通りに置換されているもの (どちらのケースも所望するならば置換基上で保護されている)、特に適切に保護され、且つ、置換されたモノ-低級アルキルアミノ-低級アルキルにおいて、ジ-低級アルキルアミノであって 2 個の N-低級アルキル基において置換されているかもしくは 2 個の N-低級アルキル基において前記のように置換されているもの (どちらのケースも必要ならば置換基上で保護されている) において、特に適切な未置換もしくは置換化ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキルにおいて、N-保護型シクロアルキルアミノ、特に N-保護型シクロアルキルアミノ-低級アルキルにおいて、N-保護型フェニル低級アルキルアミノ、特に N-保護型フェニル低級アルキルアミノ-低級アルキルにおいて、N-保護型フェニルアミノ、特に N-保護型フェニルアミノ-低級アルキル、アシルアミノ、例えばアシルアミノ-低級アルキルにおいて、保護型ヒドロキシル、特にヒドロキシー低級アルキルであってヒドロキシル基が保護されているもの、低級アルコキシであって末端低級アルキル基が未置換であるかしくは前記のように置換されているもの / どのケースも必要ならば置換基上で置換されている) 、例えば適切に置換された保護型もしくは未置換の低級アルコキシ-低級アルキルにおいて、フェニルー低級アルコキシ、特にフェニルー低級アルコキシ-低級アルキル、アシル、特にアシル-低級アルコキシ-低級アルキルにおいて、保護型メルカプト、特にメルカプト低級アルキルにおいて (ここでそのメルカプト基は保護されている)、低級アルキルチオであってその末端低級アルキル基が未置換であるかしくは前記のように置換されたもの (どのケースも必要ならば置換基は保護されている) において、特に適切に置換された保護型もしくは未置換の低級アルキルチオ-低級アルキルにおいて、フェニルー低級アルキルチオ、例えばフェニルー低級アルキルチオ-低級アルキルにおいて、アシルチオ、例えばア

シルチオー低級アルキルにおいて、保護型カルボキシル、例えば保護型カルボキシー低級アルキルにおいて、エステル化カルボキシル、例えばエステル化カルボキシー低級アルキルにおいて、シアノ、例えばシアノー低級アルキルにおいて、オキソ、例えばオキソ低級アルキルにおいて（必要ならば、例えば低級アルカノールによる、特にエタン-1, 2-ジオールによるアセタール形成によって保護されている；ここでその保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下での加水分解による所望の工程において脱離されうる）、並びに／又はチオキソ、特にチオキソ低級アルキルにおいて（必要ならば、例えば低級アルキルメルカプタン、例えばエタン-1, 2-ジチールによるチオアセタールの形成により保護されている；この保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下での加水分解により適宜脱離されうる）、又は複素環、例えば複素環低級アルキルにおいて必要ならば保護されている。

【0075】式VIIの化合物の代りに、上記の離核性基Lのいづれかに加えて、ハロゲン原子が基W₁（ここではA₁及びA₂について前記した通りの未置換又は置換化低級アルキルである）上に存在している対応の化合物を用いるなら、対応の未置換又は置換化低級アルケニルの化合物が、反応のために用いる例えば過剰量で用いる塩基、例えばナトリウムアミドの存在下でハロゲン化水素を脱離することにより上記の反応条件のもとで獲得できる。同様に、未置換又は未置換化アルキニル基は上記の離核性基Lのいづれかに加えて更に2個のハロゲン原子がある式VIIの化合物の対応の類似体から獲得できる。

【0076】獲得できる式IIbの化合物において、置換基としてA₁及び／又はA₂に存在するカルボキシル基はカルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル又はN-フェニルカルバモイル基（更にはN-アリール及びN-アリール低級アルキルカルバモイル基）へと、例えばアンモニア、低級アルキルアミン又はジ低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミン又はフェニルアミンとの、縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドもしくはその極性誘導体の存在下での、極性有機溶媒、例えばエタノールの中での反応により、又はN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-ジカルボニルイミダゾール（H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962)を参照のこと）の存在下での、不活性有機溶媒、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレンもしくはクロロホルム、もしくはエーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサンの中での対応のカルボン酸アゾリドを介する反応により変換できる。このことは、A₁及び／又はA₂がカルバモイル、N-モノ-又はN, N-ジ低級アルキルカル

バモイル、N-ヒドロキシカルバモイル又はN-フェニルカルバモイルを含む式IIbの対応の化合物を供する。A₁及びA₂における対応のチオカルバモイル置換基は、カルボキシルから、ハロゲン化カルボニルへの、例えば無機酸ハロゲン化物、例えば三塩化リン、五塩化リンもしくは塩化チオニル、又は有機ハロゲン化物、例えばオキサリル二塩化物を用いる変換、それに続く例えば五塩化リン、硫化水素及びアンモニア、又は最後に挙げたアミン類との反応により獲得できる。

【0077】A₁及び／又はA₂が例えばヒドロキシ低級アルキルである式IIbの化合物において、ヒドロキシル基は求核置換により、ヒドラジノ基、ヒドラジノ基であって低級アルキル、アリール及び／もしくはアリー低級アルキル基によりN-置換されたもの、グアニノ基又はグアニノ基であって低級アルキル、アリール及び／もしくはアリー低級アルキル基によりN-置換されたものへと変換されうる。例えばヒドロキシ化合物は、対応の芳香族スルホン酸のエステルへと、芳香族スルホン酸又はその活性誘導体との、例えば対応の芳香族スルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホン塩化物との、適当な塩基、例えば第三窒素塩基、例えばトリエチルアミン又はN-メチルモルホリンの非存在下又は好ましくは存在下での反応により変換でき、そしてこのエステルは次にヒドラジン、グアニジン又はその適当な誘導体もしくは塩（保護基が存在していてもよい）との求核置換条件下での、好ましくは有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール-エタノールもしくはトリフルオロエタノール、ケトン、例えばアセトン、ニトリル、例えばアセトニトリル、エステル、例えばエチルアセテート、エーテル、例えばジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、ビスアルカンサルフィン、例えばジメチルスルホキシド、アリールアルコール、例えばフェノール、又はそうでなければ水、又はこれらの溶媒の混合物の好ましくは存在下での、所望するならば不活性有機溶媒（例えばアリール結合型窒素の反応のため）、例えばジメチルホルムアミド又は1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノンの中での、強塩基、例えばナトリウムアミド又は水酸化ナトリウムの添加に伴って反応できる。A₁及び／又はA₂がヒドラジノ、一方又は両方の窒素原子が低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されたヒドラジノ、又はグアニノ、又は1, 2もしくは3個の全ての窒素が低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されたグアニノより選ばれる置換基を有する式IIbの化合物が獲得できる。ヒドラジノ並びに末端N原子が低級アルキル、アリール及び／又はアリール低級アルキルにより置換されたヒドラジノから選ばれる置換基を有する式



II b の化合物は、対応の式 II b のオキソ化合物から出発して、ヒドラジン並びに 2 個の N 原子のうち的一方が低級アルキル、アリール及び／又はアリール低級アルキルにより最高で二置換されているヒドラジンと（オキソ化合物と窒素塩基との反応について下記に更に説明するように）反応させ、続いて、獲得できた対応のイミノ化合物を、好ましくは選択的水素化触媒を用いる、特に固相支持材料、例えばチャーコール上のパラジウムの存在下での、極性有機又は有機／水性溶媒又は溶媒混合物中での、特にエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサソラン、又はアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノールもしくはエタノール又はその混合物、例えばメタノール／テトラヒドロフラン混合物の中での、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度、例えば $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、例えば室温での触媒水素化による還元により獲得できる。

【0078】 A_1 及び／又は A_2 が例えばシアノ低級アルキルである式 II b の化合物において、シアノ基は式 II b の化合物においてカルバモイル又は N-低級アルキルカルバモイル基へと、例えばグラブリーッサー反応による部分加水分解により、又はイミノ低級アルキルエステル塩を介して変換できうる。シアノ中間体の加水分解の条件は反応がアミドレベルで中断するような状況となるように選ばれうる。この目的に特に適切なのは酸による加水分解であり、適当な酸は例えば 80% の硫酸（熱しながら）、ポリリン酸（ $110 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で）、臭化水素酸／氷酢酸（室温、ギ酸又は溶媒なし）、エーテル系溶液中の HCl ガス、それに続く水又は水性塩酸の添加、又はハロゲン化硼素である。式 II b の N-モノアルキル化アミドもグラブリーッサー反応によって対応のニトリルから製造できる。この目的のため、ニトリルを、強酸、好ましくは 85~90% の硫酸、又はそうでなければポリリン酸、ギ酸、三フッ素化硼素又はルイス酸（ただし塩化アルミニウムを除く）の存在下で、酸性媒質の中でカーベニウムイオンの形成可能な化合物、即ち、例えばオレフィン又はアルコールと反応させる。式 II b のイミノ低級アルキルエステルは、例えばニトリル前駆体上へのアルコールの酸触媒化添加により獲得できる。他方、この添加は塩基、例えばアルコレート、例えばナトリウムメトキシドによって触媒されうる。例えば窒素塩基、例えばトリエチルアミン又は N-メチルモルホリンの存在下で、アルコールの代りに対応のメルカプタンを使用すると、対応のイミノ低級アルキルチオエステルが獲得できる。このイミノ低級アルキルエステルから、カルバモイル誘導体が獲得でき、そして対応のチオカルバモイル誘導体はイミノ低級アルキルチオエステルから、約 80°C 以上の温度でのイミノエステル塩の熱分解によるピンナー分解によって獲得できる。このチオカルバモイル化合物はシアノ基を硫化水素と、部分加水分解に類似して、例えば第三アミン、例えばトリ

エチルアミンの存在下で直接反応させることによっても獲得できる。

【0079】 A_1 及び／又は A_2 がアミジノ低級アルキル又はアミジノ低級アルキルであって窒素原子が低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルから選ばれる 2 個までの基により置換されたものである式 II b の化合物は、対応のイミノ低級アルキルエステル又はイミノ低級アルキルチオエステル前駆体（酸付加塩として、例えば前記のように対応のシアノ化合物から製造される $-(\text{C}=\text{NH})-\text{OC}_2\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$ 又は $-(\text{C}=\text{NH})-\text{SC}_2\text{H}_5 \cdot \text{HI}$ ）をアンモニア又は対応の低級アルキルアミン、アリールアミンもしくはアリール低級アルキルアミンと反応させることにより調製できる。シアノ前駆体は遊離モノ又はジ置換化アミジンへと、例えばアルカリ金属アミドとの反応により、又は適当なアンモニウム塩、例えば適当なハロゲン化アンモニウムとの反応により変換できうる。 A_1 及び／又は A_2 が、アリール、アリール低級アルキル又は低級アルキルにより両窒素原子が置換されているアミジノを含む式 II b の化合物は、低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより N-置換されたカルバモイルが A_1 及び／又は A_2 においてカルバモイルの代りの置換基として存在する式 II b の化合物（これは低級アルキルカルバモイルについて前述した手順に類似して製造できる）から、例えば POCl_3 、又は PI_3 と反応させて対応のイミジッククロリド（例えば $-(\text{C}=\text{NH}-\text{低級アルキル})-\text{Cl}$ ）を供することで調製できる（これは、アンモニアとの、又は第一もしくは第二アミンとの反応の後に式 II b の置換化アミジンをもちらす）（Chem. Abstr. 81, 91186a (1974) を参照のこと）。

【0080】獲得できうる式 II b の化合物において、 A_1 及び／又は A_2 において置換基として存在するアミノ基は、ウレイド又は低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる 1 個の基により一方又は両方の窒素原子が置換されているウレイドへと、例えば A_1 及び／又は A_2 がアミノ低級アルキルもしくは N-モノ低級アルキルアミノ低級アルキルであるか、又は A_1 及び A_2 の一方又は両方の代りに、アリールアミノ低級アルキル及び／もしくはアリール低級アミノ低級アルキルである式 II b の化合物（これは例えば、 A_1 、又は A_2 の代りに水素を有する式 II b の化合物を、離核性基 L に加えて更なる離核性基、例えばハロゲンを有する式 VII の化合物の類似体と、 A_1 及び／又は A_2 の代りに水素がある式 II b の化合物の反応に類似の条件で反応させ、再度類似の反応条件を利用し、次いでこの第二の離核性基をアリールアミン又はアリール低級アルキルアミンのいずれかで置き換えることにより製造できるか、又は A_1 及び／又は A_2 がヒドロキシ低級アルキルである式 II b の化合物より、このヒドロキシ基を離

核性基へと、例えば芳香族スルホニルハロゲン化物、例えばトルエンスルホニル塩化物との処理により変換させ、次いでその離核性基をアリールアミン又はアリール低級アルキルアミンと、 A_1 及び/又は A_2 の代りに水素を有する式II bの化合物の式VIIの化合物との反応に類似する条件のもとで反応させることにより製造できる)を、低級アルキルイソシアネート、アリールイソシアネート又はアリール低級イソシアネート又はN-保護型イソシアネート(例えばベンジルイソシアネート)と、好ましくはエーテル、例えば環状エーテル、例えば

【0081】同様に、式II bの化合物の中の A_1 及び/又は A_2 において置換基として存在しているアミノ基はチオウレイド又は一方もしくは両方の窒素原子が低級アルキル、アリール、アリール低級アルキルから選ばれる1個の基により置換されたチオウレイドへと、イソシアネートの代りに対応のチオイソシアネートを用いることにより変換できる。

【0082】 A_1 及び/又は A_2 が例えばウレイドー低級アルキルであって低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により末端窒素が置換されているものである式II bの化合物は、例えば式II bの対応のアミノー低級アルキル化合物をホスゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールと反応させ(H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962))、次いで得られるクロロカルボニルアミノ又はアゾリドカルボニルアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと反応させるか、又は反対に、対応の式II bのアミノー低級アルキル化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと、ホスホゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールとの反応生成物と反応させ、類似置換されたウレイド化合物を獲得することにより製造できる。この反応は好ましくは不活性溶媒の中で、特に塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、又は酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、-20℃～還流温度、特に0～30℃で行われる。

【0083】 A_1 及び/又は A_2 が例えば低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により末端窒素原子上で置換されているチオウレ

イドー低級アルキルを含む式II bの化合物は類似の方法で、例えば式II bの対応のアミノー低級アルキル化合物を、チオホスホゲン又はその類似体、例えばN, N'-チオカルボニルジアゾリド、例えばN, N'-チオカルボニルジイミダゾール(H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962))を参照)と反応させ、次いで得られるクロロチオカルボニルアミノ又はアゾリドチオカルボニルアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと、チオホスゲン又はその類似体、例えばN, N'-チオカルボニルジアゾリド、例えばN, N'-チオカルボニルジイミダゾールとの反応生成物と反応させることにより製造できる。

【0084】式II bの化合物において、ヒドロキシー低級アルキル A_1 及び/又は A_2 は、例えば酸化されて対応のオキシ化合物をもたらすことができる。第一アルコールの場合、これは選択的酸化剤、例えば水性溶媒中のカリウムフェレート(K_2FeO_4)及び有機溶媒中の二酸化マンガ、第三ブチルクロメート、ピリジウムジクロメート又は特に不活性有機溶媒中の、例えば塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又はクロロホルム中のピリジニウムクロロクロメートの利用を必要とする。この反応は好ましくは-20℃～還流温度、例えば0～40℃で行われる。第二アルコールの場合、酸化は選択性の低い酸化剤、例えばクロム酸、ジクロメート/硫酸、ジクロメート/氷酢酸、硝酸、二酸化マンガ、二酸化セレン又はジメチルスルホキシドにより、オキサリルクロリドの存在下で、水、水性又は有機溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、又はカルボキシアミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、好ましくは-50℃～還流温度で、特に-10～50℃で行われる。基 A_1 及び/又は A_2 がオキシ基を有する式II bの化合物が得られる。

【0085】 A_1 及び/又は A_2 がイミノ、低級アルキルアミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノーもしくは、N, N-ジ低級アルキルヒドラゾノ及び/又はN-アシルヒドラゾノを、例えば置換化アルキルの置換基として含む式II bの化合物は、対応の式II bのオキシ化合物から、オキシ化合物の単離の後に、又は好ましくはそれらを直接粗生成物の状態で、例えばヒドロキシ化合物の酸化(これは好ましくは前記の通りに実施する)がオキシ化合物を供するように溶媒を除去するために部分的にエバレーションした後に製造できる。

【0086】オキシ化合物は対応のイミノ誘導体へと、アンモニア、低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミ

ン、低級アルコキシアミン、ヒドラジン、N-モノ-もしくはN、N-ジ-低級アルキルヒドラジン及びN-アシルヒドラジンより成る系列から選ばれる窒素塩基との反応により変換されうる。その反応条件はカルボニル化合物と窒素塩基との反応において慣用される条件に相当し、窒素塩基は、例えば酸、例えばハロゲン水素酸、例えばフッ素化水素酸、塩酸、臭化水素酸又はヨウ素化水素酸、特に好ましくは塩酸の塩として、硫酸もしくは硫酸水素の塩として、例えば硫酸水素アルカリ金属、例えば硫酸水素ナトリウム、リン酸の、リン酸水素の塩として、又はリン酸二水素の塩として、例えばリン酸水素アルカリ金属又はリン酸二水素、例えばリン酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム又はリン酸水素二カリウム、又は有機酸、特にカルボン酸との塩、例えば低級アルカンカルボン酸であって低級アルキル基が未置換のもの、又は好ましくはハロゲン、例えばフッ素又はヨウ素により置換されたもの、例えば酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸又はトリフルオローもしくはトリクロロ酢酸、又はスルホン酸、例えば低級アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はエタジルスルホン酸、又はアリールスルホン酸、例えばベンゼン-もしくはナフタレンスルホン酸又はナフタレン-1, 5-ジスルホン酸との塩として利用される；上記の窒素塩基と酸との塩は、特に揮発性な弱酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、又は特に炭酸又は炭酸水素から、強酸、例えば硫酸又は主として上記のハロゲン化水素酸のいずれかにより、弱酸を置き換えることによってその場でのみ作ることも可能である。反応は水の中で（界面活性剤の存在又は非存在下で）、水性溶媒混合物、例えば水と1もしくは数種のアルコール、例えばメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールとの混合物、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、又はジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミド、有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール又はエタノール、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、ジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、又は十分に不活性なニトリル、例えばアセトニトリルの中で、かかる有機溶媒の混合物の中で、又は溶媒のない溶融物において、好ましくはアルコール系溶液、例えばメタノール、エタノールの中で、又は特にイソプロパノールの中で行われる。温度は好ましくは-20℃～溶媒の存在下での反応混合物の還流温度、溶融物においては220℃まで、特に溶媒の存在下では0～50℃の温度、特にほぼ室温とする。

【0087】この手法で獲得できうる式II b のオキシ化合物は対応のチオキシ化合物へと、例えば五硫化リン酸又は好ましくは五硫化リン酸に代わる物質、例えばローソン試薬 (=2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -2,

4-ジチオキソ-1, 3, 2, 4-ジチアホスフェタン) との反応により変換されることができ、その反応は不活性有機溶媒の中で、例えばハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタンの中で、30℃～還流温度で、特に還流しながら行う。

【0088】A₁ 及び/又はA₂ がアシルイミノ置換基を、例えば置換化低級アルキルにおける置換基として有する式II b の化合物は、対応のイミノ抽出物から、それらを、アシル基を含む遊離酸と、例えば縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下において、又はそれらを、その活性化酸誘導体、例えばカルボン酸ハロゲン化物と、必要ならば適当な塩基、例えば既に定義した第三アミンの存在下で、好ましくは水分なしで反応させることにより獲得できる。

【0089】A₁ 及び/又はA₂ が低級アルキルチオイミノ置換基を例えば置換化低級アルキルの上に有する式II b の化合物は、式II b の適当なイミノ出発材料を、低級アルキルスルフェニルハロゲン化物（これは、例えばハロゲン化水素を有するスルフェン酸から、又は適当な有機硫黄化合物のクロロ分解、ブロモ分解又はヨード分解により調製でき、その調製はその場で実施されることも可能である）、特に低級アルキルスルフェニルハロゲン化物、例えばメチルスルフェニル塩化物と、好ましくはイミノ化合物の塩を用いながら、又はアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で、好ましくは有機溶媒、例えば炭化水素、例えばヘプタン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン、又はカルボキサミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、好ましくは0℃～還流温度、特に0℃～30℃で反応させることにより製造できうる。

【0090】A₁ 及び/又はA₂ が置換化低級アルキルに加えて、又はその代りに置換化低級アルケニル及び置換化低級アルキニルより選ばれる式II b の化合物は、たとえて式II b の化合物の製造の章において完全に触れていなくても、置換化低級アルキルを有する式II b の化合物について記載したのと類似の製造方法で有利に合成できることをここで述べる。

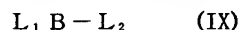
【0091】A₁ 及び/又はA₂ が例えば複素環式-低級アルキルである式II b の化合物は、置換基A₁ 及びA₂ の少なくとも一方が水素である式II b の対応の化合物又はA₁ 及びA₂ の代りにそれぞれ水素を有する対応の類似体から、好ましくは次式VIIIの化合物複素環-低級アルキル-L" (VIII)

（ここで複素環-低級アルキルは前述した通りであり、そしてL" は式VII の化合物においてLについて定義した通りの離核性基である）との反応により獲得できる。その反応条件は強塩基の存在下での式VII の化合物とのアルキル化反応で述べた条件であることが好ましい。

【0092】A₁ 及びA₂ が共に未置換又は置換化低級



アルキレンである式II bの化合物を作るため、例えばA₁及びA₂の代りに水素を有する式II bの化合物を、式IXのアルキル化剤



(式中、Bは未置換化又は置換化低級アルキレン、例えばその炭素原子(未置換であるか、又はA₁とA₂とが一緒になって形成する置換化低級アルキレンの定義において述べた置換基、好ましくはその置換のうちの1個により置換)のいずれかを介して結合している二価の基であり、そしてL₁及びL₂は互いに独立して、式VIIの化合物の定義におけるLについて前述した離核性基である)と反応させる。ここで必要ならば、反応に関与しない出発材料及び最終生成物における官能基は保護基により保護しておき、これは適当な反応工程において除去する。好ましい保護基、その導入及びその脱離は前記した通りである。

【0093】L₁は好ましくは離核性基、特に脂肪式又は芳香基により置換されたスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシ(トシルオキシ)、ハロゲン、例えば塩素、臭素もしくはヨウ素、又はシアノであり、一方、L₂は、低級アルキレン基Bが2個以上の炭素原子を有するなら、それは隣接の炭素原子に結合しているオキサ(-O-)又はチア(-S-)であって(これはアルキル化の際に反応するチイランを形成し、そのアルキル化は特に強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド又は特に水素化ナトリウムの存在下で、50℃~反応混合物の沸点、例えば80~100℃で、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの中で実施され、そしてその後の加水分解の際、1-ヒドロキシー又は1-メルカプト-低級アルキレン基の形成に伴う)、又は2個の隣接炭素原子に結合したアザ(-NH-) (これはアルキル化の際に反応するアジランを形成し、そのアルキル化は、特に強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、又は特に水素化ナトリウムの存在下で、50℃~反応混合物の沸点、例えば80~100℃で、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの中で実施され、そしてその後の加水分解の際、1-アミノ-低級アルキレン基が形成される)である。

【0094】反応は好ましくはA₁及びA₂の代りに水素を有する式II bの化合物の式VIIの化合物との反応について好ましい前述した反応条件のもとで実施する。

【0095】式IXの化合物は好ましくは、A₁及びA₂の代りに水素原子を有する式II bの化合物に対して当量で又は過剰量で、特に1~3倍モル量で、例えば1~1.5倍モル量で、例えば約1.2倍モル量で利用する。この反応のために用いる強塩基は好ましくはA₁及びA₂が水素原子である式II bの化合物に対して過剰量、特に2~10倍モル量、例えば2~3倍モル量で利用する。

【0096】この反応は離核性基L₁及びL₂が一工程において本質的に同時に置換される、又は離核性基L₁及びL₂が一連のバッチで連続的に置換されうるように実施されうる。

【0097】式IXの化合物において、Bは好ましくは、未置換の低級アルキレンであるか、又は1もしくは数個の、特に1個の下記の置換基より置換されたアルキレンであり；ここでその置換基は、低級アルキル；保護型アミノ又はアミノ-低級アルキル、例えばフタルイミド又はフタルイミド低級アルキル、例えばフタルイミドプロピル又はモノ-低級アルキルアミノもしくはモノ-低級アルキルアミノ-低級アルキル(それぞれは、例えば低級アルコキシカルボニル、例えば第三ブトキシカルボニルにより置換され、且つ、モノ-低級アルキル基において未置換であるか、又は前記のように置換されておりそして必要ならば、その置換基上で保護されている)；ジ-低級アルキルアミノ又はジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル(それぞれは、両方のN-低級アルキル基において未置換であるか、又は前記のように置換されており、そして必要ならば、その置換基上で保護されている)；N-保護型シクロアルキルアミノ又はシクロアルキルアミノ-低級アルキル；N-保護型フェニル-低級アルキルアミノ又はフェニル-低級アルキルアミノ-低級アルキル；N-保護型フェニルアミノ又はフェニルアミノ-低級アルキル；アシルアミノ又はアシルアミノ-低級アルキル；ヒドロキシル(A₁及びA₂により形成される置換化低級アルキレンの定義に加えて中間体において可能)又はヒドロキシー-低級アルキル(ヒドロキシル基は保護されている)；低級アルコキシ又は低級アルコキシ-低級アルキル(ここで末端低級アルキル基は未置換であるか又は前記のように置換されている(どのケースにおいても、必要ならば置換基は保護されている)；フェニル-低級アルコキシ又はフェニル-低級アルコキシ-低級アルキル；アシルオキシ又はアシルオキシ-低級アルキル；メルカプト又はメルカプト-低級アルキル(メルカプト基は保護形態にある)；低級アルキルチオ又は低級アルキルチオ-低級アルキル(その末端低級アルキル基は未置換であるか、又は前記のように置換されている(どのケースにおいても、必要ならば置換基は保護されている)；フェニル-低級アルキルチオ又はフェニル-低級アルキルチオ-低級アルキル；アシルチオ又はアシルチオ-低級アルキル；保護型カルボキシル又はカルボキシル-低級アルキル；エステル化カルボキシル又はカルボキシー-低級アルキル；シアノ又はシアノ-低級アルキル；オキソ又はオキソ-低級アルキル(必要ならば、低級アルカノール、特にエタン-1,2-ジオールによるアセタール形成によって保護され、保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下で加水分解により常用の工程で脱離されうる)；又はチオキソ又はチオキソ-低級アルキル(必要ならば、低級アルキルメルカ



ブタン、例えばエタン-1, 2-ジチオールによるチオアセタール形成によって保護され、保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下で加水分解により常用の工程で脱離されうる)である。

【0098】獲得できうる式II bの化合物において、カルボキシル (A_1 と A_2 が一緒となって形成される置換化低級アルキレンに存在しているカルボキシル又はカルボキシー低級アルキル基において) はカルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル又はN-フェニルカルバモイル (更にはN-アリール-及びN-アリール-低級アルキルカルバモイル基) へと、例えばアンモニア、低級アルキルアミン又はジ低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミン又はフェニルアミン、又は各ケースの塩との、縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又はその極性溶媒の存在下で、極性有機溶媒、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルムの中で、又はエーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンの中で、対応のカルボン酸アゾリドを経る反応により獲得できうる。このことは、 A_1 及び/又は A_2 が一緒になって形成し、且つ、カルバモイル、N-モノ-又はN, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル及び/もしくはN-フェニルカルバモイルにより置換された低級アルキレンを有する式II bの対応の化合物を供する。 A_1 及び A_2 が一緒になって形成する置換化低級アルキレンにおける対応のチオカルバモイル置換基は、カルボキシルから、ハロゲン化カルボニルへの、例えば無機酸ハロゲン化物、例えば三塩化リン、五塩化リンもしくは塩化チオニル、又は有機ハロゲン化物、例えばオキサリル二塩化物を用いる変換、それに続く例えば五塩化リン、硫化水素及びアンモニア、低級アルキルアミン又はジ低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミン又はフェニルアミンとの反応により獲得できうる。

【0099】 A_1 及び A_2 により形成される置換化アルキレンがヒドロキシル及び/又はヒドロキシー低級アルキルにより置換されている式II bの化合物において、ヒドロキシル基は求核置換により、ヒドラジノ基、ヒドラジノ基であって低級アルキル、アリール及び/もしくはアリー低級アルキル基によりN-置換されたもの、グアニジノ基又はグアニジノ基であって低級アルキル、アリール及び/もしくはアリー低級アルキル基によりN-置換されたものへと変換されうる。例えばヒドロキシ化合物は、対応の芳香族スルホン酸によりエステル化されたヒドロキシルへと、芳香族スルホン酸又はその活性誘導体との、例えば対応の芳香族スルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホン塩化物との、適当な塩基、例えば第三窒素塩基、例えばトリエチルアミン又はN-メチルモルホリンの非存在下又は好ましくは存在下での反応により変換

でき、そしてこのエステルは次にヒドラジン、グアニジン又はその適当な誘導体もしくは塩 (保護基が存在していてもよい) との求核置換条件下での、好ましくは有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール-エタノールもしくはトリフルオロエタノール、ケトン、例えばアセトン、ニトリル、例えばアセトニトリル、エステル、例えばエチルアセテート、エーテル、例えばジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、ビスアルカンスルフィン、例えばジメチルスルホキシド、アリールアルコール、例えばフェノール、又はそうでなければ水、又はこれらの溶媒の混合物の好ましくは存在下での、所望するならば不活性有機溶媒 (例えばアリール結合型窒素の反応のため)、例えばジメチルホルムアミド又は1, 3-ジメチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノンの中での、強塩基、例えばナトリウムアミド又は水酸化ナトリウムの添加に伴って反応できうる。好都合なら、存在の保護基を脱離させる。これは、 A_1 及び/又は A_2 がヒドラジノ、一方又は両方の窒素原子が低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されたヒドラジノ、又はグアニジノ、又は1, 2もしくは3個の全ての窒素が低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルにより置換されたグアニジノより選ばれる置換基を有する式II bの化合物を提供する。

【0100】 A_1 及び/又は A_2 が一緒にシアノ及び/又はシアノー低級アルキルにより置換された低級アルキレンを形成する式II bの化合物において、シアノ基は式II bの化合物におけるカルバモイル又はN-低級アルキルカルバモイル基へと、例えばグラフ-リッター反応による部分加水分解により、又はイミノ-低級アルキルエステル塩を介して変換できうる。シアノ中間体の加水分解の条件は反応がアミドレベルで中断するような状況となるように選ばれうる。この目的に特に適切なのは酸による加水分解であり、適当な酸は例えば80%の硫酸 (熱しながら)、ポリリン酸 (110~150℃で)、臭化水素酸/氷酢酸 (室温、ギ酸又は溶媒なし)、エーテル系溶液中のHC1ガス、それに続く水又は水性塩酸の添加、又はハロゲン化硼素である。式II bのN-モノアルキル化アミドもグラフ-リッター反応によって対応のニトリルから製造できる。この目的のため、ニトリルを、強酸、好ましくは85~90%の硫酸、又はそうでなければポリリン酸、ギ酸、三フッ素化硼素又はルイス酸 (ただし塩化アルミニウムを除く) の存在下で、酸性媒質の中でカーベニウムイオンの形成可能な化合物、即ち、例えばオレフィン又はアルコールと反応させる。式II bのイミノ-低級アルキルエステルは、例えばシアノ化合物 (塩としての) 上へのアルコールの酸触媒化添加により獲得できる。他方、この添加は塩基、例えばアルコール、例えばナトリウムメトキシドによって触媒さ

れうる。例えば窒素塩基、例えばトリエチルアミン又はN-メチルモルホリンの存在下で、アルコールの代りに対応のメルカプタンを使用すると、対応のイミノ-低級アルキルチオエステルが獲得できる。このイミノ-低級アルキルエステルから、カルバモイル誘導体が獲得でき、そして対応のチオカルバモイル誘導体はイミノ-低級アルキルチオエステルから、約80℃以上の温度でのイミノエステル塩の熱分解によるピンナー分解によって獲得できる。このチオカルバモイル化合物はシアノ基を硫化水素と、部分加水分解に類似して、例えば第三アミン、例えばトリエチルアミンの存在下で直接反応させることによっても獲得できる。

【0101】 A_1 及び/又は A_2 一緒になって形成する置換化低級アルキレンが、アミジノ又はアミジノ-低級アルキルであって窒素原子が低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルから選ばれる2個までの基により置換されたものである式II bの化合物は、対応のイミノ-低級アルキルエステル又はイミノ-低級アルキルチオエステル前駆体(酸付加塩として、例えば前記のように対応のシアノ又はシアノ低級アルキル出発材料から製造される

$-(C=NH)-OC_2H_5 \cdot HCl$ 又は $-C(=NH)-SC_2H_5 \cdot HI$)をアンモニア又は適当な第一もしくは第二低級アルキルアミン、アリールアミンもしくはアリール-低級アルキルアミンと反応させることにより調製できる。対応のシアノ前駆体は遊離モノ-又はジ-置換化アミジンへと、第一又は第二アンモニウム塩、例えばハロゲン化第一又は第二アンモニウムとの反応により変換できうる。 A_1 及び/又は A_2 が、アリール、アリール低級アルキル又は低級アルキルにより両窒素原子が置換されているアミジノ又はアミジノ-低級アルキルを有する式II bの化合物は、低級アルキル、アリール又はアリール-低級アルキルによりN-置換されたカルバモイルを有する式II bの化合物(これは低級アルキルカルバモイルについて前述した手順に類似して製造できる)から、例えば $POCl_3$ 又は PII_3 と反応させて対応のイミジッククロリド(例えば $-(C=NH-低級アルキル)-Cl$)を供することで調製できる(これは、アンモニアとの、又は第一もしくは第二アミンとの反応の後に式II bの置換化アミジンをもたらす)(Chem. Abstr. 81, 91186a (1974)を参照のこと)。

【0102】獲得できうる式II bの化合物において、アミノ及び/又はアミノ-低級アルキル基に存在しているアミノ基は(これは A_1 及び A_2 一緒になって形成する置換化低級アルキレンの置換基である)、ウレイドもしくはウレイド-低級アルキル、又はウレイドもしくはウレイド-低級アルキル(それぞれ低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる1個の基により一方又は両方の窒素原子が置換されている)へ

と、N-モノ-低級アルキルアミノ-低級アルキル又はアリールアミノ-低級アルキルもしくはアリール低級アミノ-低級アルキルがアミノに置き代っているようなアミノ基がある式II bの対応のアミノ化合物(これは例えば、 A_1 及び A_2 一緒になって形成する置換化低級アルキレンが、例えば芳香族スルホニルハロゲン化物、例えばトリエンスルホニル塩化物との反応によりエステル化によって離核性基、例えば芳香族スルホニルオキシへと変換されるヒドロキシルを含む式II bの化合物を、 A_1 及び A_2 の代りに水素を有する式II bの化合物の反応と同様にして、アリールアミンもしくはアリール低級アルキルアミンのいずれかを有する離核性芳香族スルホニルオキシの求核置換を有する式VIIの化合物と反応させることにより作られうる)を、低級アルキルイソシアネート、アリールイソシアネート又はアリール低級イソシアネート又はN-保護型イソシアネート(例えばベンジルイソシアネート)と、好ましくはエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランの中で、好ましくは-20~60℃の温度で、特にほぼ室温で反応させることにより変換でき、ここで反応に関与しない官能基は必要ならば保護し、そして存在する保護基は適当な反応工程で脱離させる。

【0103】同様にして、式II bの化合物の中の A_1 及び/又は A_2 において置換基として存在しているアミノ基はチオウレイド又は一方もしくは両方の窒素原子が低級アルキル、アリール、アリール低級アルキルから選ばれる1個の基により置換されたチオウレイドへと、イソシアネートの代りに対応のチオイソシアネートを用いることにより変換できる。

【0104】 A_1 及び/又は A_2 一緒になって形成する置換化低級アルキレンにおける置換基として、ウレイド及び/又はウレイド-低級アルキル(それぞれ低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により末端窒素が置換されている)を有する式II bの化合物は、例えば式II bの対応のアミノ化合物をホスゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールと反応させ(H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962))、次いで得られるクロロカルボニルアミノ又はアゾリドカルボニルアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと反応させるか、又は反対に、対応の式II bのアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと、ホスゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールとの反応生成物と反応させ、類似置換されたウレイド化合物を獲得することにより製造できうる。この反応は好ましくは不活性溶媒の中で、特

に塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、又は酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、 -20°C ～還流温度、特に $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われる。式IVのアミノの化合物の代りに、モノー低級アルキルアミノ、アリールアミノ及び／又はアリールー低級アルキルアミノがある類似体を用いると、ウレイド基の2個の窒素原子上に低級アルキル、アリール及び／又はアリールー低級アルキルより選ばれる3個まで置換基を有する式IIbの対応の化合物を獲得することが可能となる。

【0105】 A_1 及び／又は A_2 が例えば低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により末端窒素原子(A_1 と A_2 により形成される置換化低級アルキレンの置換基として)上で置換されているチオウレイドー低級アルキルを含む式IIbの化合物は類似の方法で、例えば式IIbの対応のアミノー低級アルキル化合物を、チオホスホゲン又はその類似体、例えばN, N'ーチオカルボニルジアゾリド、例えばN, N'ーチオカルボニルジイミダゾール(H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962))を参照)と反応させ、次いで得られるクロロチオカルボニルアミノ又はアゾリドチオカルボニルアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及びアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと反応させるか、又は反応に、対応の式IIbのアミノ化合物を、低級アルキル、アリール及び／もしくはアリール低級アルキルより選ばれる2個の基により置換されたアンモニアと、チオホスホゲン又はその類似体、例えばN, N'ーチオカルボニルジアゾリド、例えばN, N'ーチオカルボニルジイミダゾールとの反応生成物と反応させることにより製造できる。

【0106】ヒドロキシ及び／又はヒドロキシー低級アルキル(A_1 及び A_2 により形成される置換化低級アルキレンの置換基として)を有する式IIbの化合物は酸化されて対応のオキソ化合物となる。第一アルコールの場合、これは選択的酸化剤、例えば水性溶媒中のカリウムフェレート(K_2FeO_4)及び有機溶媒中の二酸化マンガ、第三ブチルクロメート、ピリジウムジクロメート又は特に不活性有機溶媒中の、例えば塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又はクロロホルム中のピリジニウムクロロクロメートの利用を必要とする。この反応は好ましくは -20°C ～還流温度、例えば $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で行われる。第二アルコールの場合、酸化は選択性の低い酸化剤、例えばクロム酸、ジクロメート／硫酸、ジクロメート／氷酢酸、硝酸、二酸化マンガ、二酸化セレン又はジメチルスルホキシドにより、オキサリクロリドの存在下で行われうる。これは A_1 及び A_2 が一緒になって形成する置換化低級アルキレンがオキソで置換されている式IIbの化合物をもたらす。

【0107】イミノ、低級アルキルアミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、Nーモノーもしくは、N, Nージー低級アルキルヒドラゾノ及び／もしくはNーアシルヒドラゾノより選ばれる1もしくは数個の置換基又はこれらにより置換された低級アルキルを(A_1 及び A_2 により形成される置換化低級アルキルに)含む式IIbの化合物は、対応の式IIbのオキソ化合物から、オキソ化合物の単離の後に、又は好ましくはそれらを直接粗生成物の状態で、例えばヒドロキシ化合物の酸化(これは好ましくは前記の通りに実施する)がオキソ化合物を供するように溶媒を除去するために部分的にエバレーションした後に製造できる。

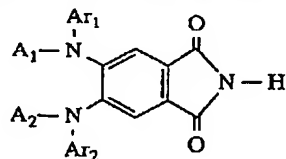
【0108】オキソ化合物は対応のイミノ誘導体へと、アンモニア、低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミン、低級アルコシアミン、ヒドラジン、NーモノーもしくはN, Nージー低級アルキルヒドラジン及びNーアシルヒドラジンより成る系列から選ばれる窒素塩基との反応により変換されうる。その反応条件はカルボニル化合物と窒素塩基との反応において慣用される条件に相当し、窒素塩基は、例えば酸、例えばハロゲン水素酸、例えばフッ素化水素酸、塩酸、臭化水素酸又はヨウ素化水素酸、特に好ましくは塩酸の塩として、硫酸もしくは硫酸水素の塩として、例えば硫酸水素アルカリ金属、例えば硫酸水素ナトリウム、リン酸の、リン酸水素の塩として、又はリン酸二水素の塩として、例えばリン酸水素アルカリ金属又はリン酸二水素、例えばリン酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム又はリン酸水素二カリウム、又は有機酸、特にカルボン酸との塩、例えば低級アルカンカルボン酸であって低級アルキル基が未置換のもの、又は好ましくはハロゲン、例えばフッ素又はヨウ素により置換されたもの、例えば酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸又はトリフルオロもしくはトリクロロ酢酸、又はスルホン酸、例えば低級アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はエタンジスルホン酸、又はアリールスルホン酸、例えばベンゼンーもしくはナフタレンスルホン酸又はナフタレンー1, 5ージスルホン酸との塩として利用される；上記の窒素塩基と酸との塩は、特に揮発性な弱酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、又は特に炭酸又は炭酸水素から、強酸、例えば硫酸又は主として上記のハロゲン化水素酸のいずれかにより、弱酸を置き換えることによってその場でのみ作ることも可能である。反応は水の中で(界面活性剤の存在又は非存在下)、水性溶媒混合物、例えば水と1もしくは数種のアルコール、例えばメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールとの混合物、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、又はジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミド、有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール又

はエタノール、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、ジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、又は十分に不活性なニトリル、例えばアセトニトリルの中で、かかる有機溶媒の混合物の中で、又は溶媒のない溶融物において、好ましくはアルコール系溶液、例えばメタノール、エタノールの中で、又は特にイソプロパノールの中で行われる。温度は好ましくは -20°C ～溶媒の存在下での反応混合物の還流温度、溶融物においては 220°C まで、特に溶媒の存在下では $0\sim50^{\circ}\text{C}$ の温度、特にほぼ室温とする。

【0109】アシルイミノ又はアシルイミノ低級アルキルを(A_1 及び A_2 により形成される置換化低級アルキレンの置換基として)有する式II bの化合物は、対応のイミノ化合物から、それらを、アシル基を含む遊離酸と、例えば縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下において、又はそれらを、その活性化酸誘導体、例えばカルボン酸ハロゲン化物と、必要ならば適当な塩基、例えば既に定義した第三アミンの存在下で、好ましくは水分なしで反応させることにより獲得できる。

【0110】 A_1 及び/又は A_2 により形成される低級アルキレンが低級アルキルチオイミノ置換基を有する式II bの化合物は、式II bの適当なイミノ出発材料を、低級アルキルスルフェニルハロゲン化物(これは、例えばハロゲン化水素を有するスルフェン酸から、又は適当な有機硫黄化合物のクロロ分解、ブロモ分解又はヨード分解により調製でき、その調製はその場で実施されることも可能である)、特に低級アルキルスルフェニルハロゲン化物、例えばメチルスルフェニル塩化物と、好ましくはイミノ化合物の塩を用いながら、又はアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で、好ましくは有機溶媒、例えば炭化水素、例えばヘプタン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン、又はカルボキサミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、好ましくは 0°C ～還流温度、特に 0°C ～ 30°C で反応させることにより製造できうる。

【0111】獲得できうる式II bの化合物は、好ましくは例えば酸性又はアルカリ媒質の中での加水分解により *



(IIc)

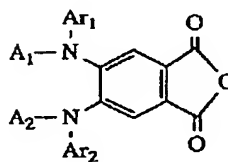
(式中、 A_1 、 A_2 、 A_{r1} 及び A_{r2} は式Iに定義の通りである)。これらの化合物は、XがO、YがアミノそしてZが遊離もしくはエステル化カルボキシルである式Iの化合物(W_3 がエステル化カルボキシルZの製造

* 式IIの化合物を供する。式II bの化合物の加水分解は好ましくはヒドロキシ塩基の水溶性アルコール溶液、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの、水とエタノール又はメタノールとの混合物中の溶液の中で、好ましくは 0°C ～課題の反応混合物の還流温度、特に約 40°C ～還流温度で実施される。無酸素で、例えば保護ガス、例えばアルゴン又は窒素下で反応を実施することが特に好ましい。

【0112】残りの出発材料は公知であるか、又は市販されているかもしくは公知の方法で製造されうる。

【0113】式IIのカルボン酸無水物は好ましくは次式II cの中間無水物である；

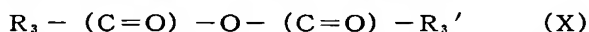
【化12】



(IIc)

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_{r1} 及び A_{r2} は式Iに定義の通りである)。これらの無水物は式Iの化合物(特に、XがO、Yがアミノ、置換化アミノ、置換化低級アルコキシ又は未置換もしくは置換アルキルチオ、そしてZがカルボキシルである化合物)の製造のために式IIIの化合物との反応に適切である。この反応は好ましくは不活性溶媒、例えばエーテル、例えばジ低級アルキルエーテル、例えばジエチルエーテル、又は環状エーテル、例えばジオキサン又はテトラヒドロフランの中で、 0°C ～還流温度、好ましくは $20\sim60^{\circ}\text{C}$ 、例えば約 50°C で実施される。

【0114】式II cの内部無水物は好ましくは式IIの遊離ジカルボン酸から、次式Xの酸無水物



(式中、 R_3 及び R_3' は互いに独立して水素又は低級アルキルであるが、その2個の基は同時に水素であってはいけない)、特に酢酸無水物との反応により製造されうる。

【0115】式IIのジカルボン酸の環状イミドは好ましくは次式II dである

【化13】

のために適する相補基である式IVの化合物又は水との反応による)；又はXがO、Yが置換化低級アルコキシもしくは置換化低級アルキルチオそしてZがカルバモイである式Iの化合物(W_1 が置換化低級アルコキシ又は置

換化低級アルキルチオである式IIIの化合物との反応による)の製造のために特に適する。この反応は好ましくは非プロトン溶媒、例えばエーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフランの存在下で、又は利用する式III又はIVの化合物が反応温度で液状ならその非存在下で、高温、例えば50℃～還流温度、特に50～65℃で行われる。水を利用するなら

(加水分解)、その反応は好ましくは水性溶媒、例えば水性エーテル、例えば水/ジオキサン又は水/テトラヒドロフランの中で、0～50℃、特にほぼ室温で、ヒドロキシ塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの存在下で行う。

【0116】式II dの化合物は本質的に公知の方法により、例えばR₁及びR₂が低級アルキル、例えばメチルである式II bの化合物をアンモニアと反応させることにより製造されうる。この反応は公知のフタル酸ジエステルとアンモニアとのアミノ分解に類似し、そしてほとんどの場合高温でのみ進行する。特に好ましいのは、溶媒、特に高沸点アルコール、例えばジオール、例えばエチレングリコールの中での、100～150℃、例えば約120℃の温度での、アンモニアをこの混合物に通す反応；又は低級アルキルエステルの同じ温度での、アンモニア及び溶媒、例えばアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノール又はエタノールの存在下での、又は更に溶媒の非存在下での、高压のオートクレーブの中での反応である。

【0117】式IIIの化合物において、W₁は、対応の基Yについて定義し通り、未置換もしくは置換化アミノ、未置換もしくは置換化低級アルキシ、又は置換化低級アルキルチオである。

【0118】式IVの化合物において、エステル化カルボキシル又はアミド化カルボキシルZの製造のために適する相補基は、Zについて定義した対応の基から、カルボニル基、例えば低級アルコキシもしくは低級アルキルチオ(ここでこの低級アルキル基は未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより-もしくは二置換されている)；又はアリーロキシ、アリーロチオアリール-低級アルコキシもしくはアリール-低級アルキルチオ(このアリールは前記に定義した通りである)；アミノ；N-モノ-もしくはN、N-ジ-低級アルキルアミノ(この低級アルキルは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキル

アミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより置換されている)、又はN-シクロアルキルアミノ、N-フェニル-低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ヒドラジノ、ヒドラジノであってその一方又は両方の窒素原子が低級アルキル

(これは未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより置換されている)により置換されているヒドラジノ、又はアリールもしくはアリール低級アルキル(このアリールは特に未置換のフェニルか、又は前記のように置換されたフェニルである)、ヒドロキシアミノ、低級アルコキシアミノ

(その低級アルキル基は未置換であるか、又はヒドロキシル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル及び/又はシアノにより置換されている)、又は低級アルキレンアミノもしくは低級アルキレンアミノであって-O-, -S-もしくは-NR'- (前記に定義の通り)により中断されているものの除去により形成され、ここで環炭素原子は課題のヘテロ基により交換される。

【0119】前述した通り、アシル化剤として用いられる少なくとも1個の遊離カルボキシル基を有する式IIのカルボン酸又はその誘導体はその場で形成もされうる。例えば、N、N'-ジ置換化アミノジエステルは、式II I又はIVの出発材料と式II又は式II bの酸(その基Z₁又はZ₂の一方は、アシル化剤として用いられるヒドロキシルである)との混合物を、N、N'-ジ置換化カルボジイミド、例えばN、N'-シクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、例えば適当な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で反応させることによりその場で形成されうる。更に、アシル化剤として利用される酸のアミノエステル又はアミドエステルは、課題の酸及びアミノ出発材料の混合物をN、N'-ジ置換化カルボジイミド、例えばN、N'-シクロヘキシルカルボジイミド及びN-ヒドロキシアミン又はN-ヒドロキシアミド、例えばN-ヒドロキシスクシニミドの存在下で、適切なら適当な塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存

在下での反応により、アシル化すべき式III又はIVの出発材料の存在下において形成されうる。更に、その場での活性化はN, N, N', N' -テトラアルキルウロニウム化合物、例えばO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートとの反応により達成されうる。最後に、式IIのカルボン酸のリン酸無水物は、アルキルリン酸アミド、例えばヘキサメチルリン酸アミドを、スルホン酸無水物、例えば4-トルエンスルホン酸無水物の存在下で、塩、例えばテトラフルオロボレート、例えばナトリウムテトラフルオロボレートと、又はその他のヘキサメチルリン酸トリアミドの誘導体、例えばベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオリドと、好ましくはN-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で反応させることによりその場で製造されうる。

【0120】本反応は、それ自体既知の反応条件下で、慣用温度で、不活性溶媒又は希釈剤の存在中で、特に上記の式(III)のカルボン酸を活性化するために低級アルカノイル酸無水物が使用されるときは、その非存在中で、例えば、酸アミド、例えば、カルボン酸アミド、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又は1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)中で、又は無機酸のアミド、例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド、エーテル、例えば、環状エーテル、例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサン、又は非環状エーテル、例えば、ジエチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル、ハロゲン化炭化水素、例えば、ハロー低級アルカン、例えば、塩化メチレン又はクロロホルム、ケトン、例えば、アセトン、ニトリル、例えば、アセトニトリル、酸無水物、例えば、無水酢酸、エステル、例えば、酢酸エチル、ビスアルカンスルフィン、例えば、ジメチルスルホキシド、窒素複素環、例えば、ピリジン、又はこれらの混合溶媒、特に無水の溶媒又は混合溶媒中で、上記の反応のために、それぞれの場合に好適な特定の溶媒を選ぶことを可能にしながら、適切及び好都合なものとして、使用された化合物の塩、特に使用されたカルボン酸の金属塩、例えば、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩を使用しながら、触媒、縮合剤又は中和剤の非存在又は存在中で、そしてその反応及び/又は反応基質の性質に依存して、大気圧下又は密閉容器中で、正常圧又は昇圧下、例えば、密閉管内の反応条件下の反応混合物内で生じた圧力で、そして/又は不活性雰囲気中で、例えば、アルゴン又は窒素雰囲気中で、行なわれることができる。本例の中に記す反応条件に類似するものが好ましい。さらに、アシル化剤、例えば、カルボン酸ハライド又はカルボン酸無水物が、それ自体溶媒として役立つことができる。反応経過は、有利には、慣用の分析方法を使用し

て、特に薄層クロマトグラフィーを使用して監視できる。

【0121】記載の全ての出発材料(即ち、出発物質又は中間体)は所望するならば、記載の反応に関与しない官能基上で保護されていてよく、そしてこの保護基は適宜脱離させる。保護基を有する得られる式Iの化合物は保護基の脱離によって式Iの化合物へと変換されうるか、又は下記の追加の工程手順に付されうる。

【0122】出発物質中の官能基のための保護基であって、その反応が避けられるべきもの、特にカルボキシ、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト及びスルホ基は、特に、ペプチド化合物の合成において、そしてまた、セファロスリン及びペニシリン並びに核酸誘導体及び糖類の合成において、慣習的に使用されるような保護基(慣用保護基)を含む。これらの保護基は、既にその前駆体として存在してもよいし、そして不所望の副反応、例えば、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、ソリボリシス等に対し、問題の官能基を保護することを意図されている。特定の場合においては、保護基は、反応が選択的に、例えば立体選択的に進行することを追加的に引き起こす。それらが、簡単に、すなわち不所望の副反応を引き起こすことなく、例えば、ソリボリシス、還元、光分解により、そしてまた酵素的に、例えば、生理学的な条件の下でも、除去され得ることが、保護基の特徴である。最終製品中に存在しない基だけを、保護基と称する。

【0123】上記のような保護基による官能基の保護、保護基それ自体及びそれらの除去反応は、例えば、標準的な研究、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides", Volume 3 (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H. -D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" ("アミノ酸、ペプチド、蛋白質"), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basle 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der

Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" ("炭水化物の化学: 単糖類及び誘導体"), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974の中に記載されている。

【0124】カルボキシル基は、例えば、温和な条件下で選択的に解裂されることができエステル基の形態で保護される。エステル形態で保護されたカルボキシル基は、特に、好ましくはその低級アルキル基の1-位で枝分かれしているか又は好適な置換基によりその低級アルキル基の1-若しくは2-位で置換されている低級アルキル基によりエステル化される。低級アルキル基によりエステル化された保護カルボキシル基は、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルである。その低級アルキル基の1-位で枝分かれしている低級アルキル基によりエステル化された保護カルボキシル基は、例えば、tert-低級アルコキシカルボニル、例えば、tert-ブトキシカルボニルである。

【0125】好適な置換基によりその低級アルキル基の1-若しくは2-位で置換されている低級アルキル基によりエステル化され保護カルボキシル基は、例えば、1若しくは2つのアリール基をもつアリールメトキシカルボニルであって、アリールが置換されていないか又は例えば、低級アルキル、例えば、第三低級アルキル、例えば、tert-ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び/又はニトロにより、モノー、ジ-若しくはトリ-置換されたフェニルであるもの、例えば、ベンジルオキシカルボニル、上記の置換基により置換されたベンジルオキシカルボニル、例えば、4-ニトロベンジルオキシカルボニル又は4-メトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル又は上記の置換基により置換されたジフェニルメトキシカルボニル、例えば、ジ(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、そしてまた、低級アルキル基によりエステル化されたカルボキシであって、低級アルキル基が好適な置換基により1-若しくは2-位で置換されているもの、例えば、1-低級アルコキシ-低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシメトキシカルボニル、1-メトキシエトキシカルボニル又は1-エトキシエトキシカルボニル、1-低級アルキルチオ-低級アルコキシカルボニル、例えば、1-メチルチオメトキシカルボニル又は1-エチルチオエトキシカルボニル、アロイルメトキシカルボニルであって、アロイル基が置換されていないか又は例えば、ハロゲン、例えば、臭素により置換されているベンゾイルであるもの、例えば、フェナシルオキシカルボニル、2-ハロ-低級アルコキシカルボニル、例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-プロモエトキシカルボニル又は2-ヨードエトキシカルボニル、並びに2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル

であって、置換基が互いに独立した脂肪族の、アラリファティック (araliphatic) の、環脂肪族の又は芳香族の炭化水素 (置換されていないか又は例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、ハロゲン及び/又はニトロにより置換されている)、例えば、低級アルキル、フェニル-低級アルキル、それぞれが置換されていないか又は上記のように置換されたシクロアルキル又はフェニルであるもの、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリルエトキシカルボニル、例えば、2-トリメチル-シリルエトキシカルボニル又は2-(ジ-n-ブチル-メチル-シリル)-エトキシカルボニル、又は2-トリアリールシリルエトキシカルボニル、例えば、トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。

【0126】カルボキシル基は、有機シリルオキシカルボニル基の形態でも保護される。有機シリルオキシカルボニル基は、例えば、トリ-低級アルキルシリルオキシカルボニル、例えば、トリメチルシリルオキシカルボニルである。このシリルオキシカルボニル基の珪素原子は、2つの低級アルキル基、例えば、メチル基、及び式(I)の第二分子のアミノ基又はカルボキシル基により置換されてもよい。このような保護基をもつ化合物は、例えば、シリル化剤としてジメチルクロロシランを使用して合成されることができる。カルボキシル基は、その分子内で、そのカルボキシル基から好適な距離にある、例えば、そのカルボキシル基に対してγ-位にあるヒドロキシル基による内部エステルの形態で、すなわち、ラクトン、好ましくはγ-ラクトンの形態で、保護されてもよい。保護カルボキシル基は、好ましくは第三低級アルコキシカルボニル、例えば、第三ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル又はジフェニルメトキシカルボニルである。

【0127】保護カルボキシルは常用の方法、例えば保護基の上記の標準出版物に述べられている方法で自由となる。

【0128】例えば、保護されたカルボキシ、例えば、第三低級アルコキシカルボニル、2-位でトリ置換シリル基により、又は1-位で低級アルコキシにより又は低級アルキルチオにより置換された低級アルコキシカルボニル、置換されていないか又は置換されたジフェニルメトキシカルボニルは、求核化合物、例えば、フェノール又はアニソールの添加による適切な状態で、好適な酸、例えば、ギ酸、塩酸又はトリフルオロ酢酸による処理により遊離のカルボキシに変換されることができる。置換されていないか又は置換されたベンジルオキシカルボニルは、例えば、水添分解により、すなわち、金属水素化触媒、例えば、パラジウム触媒の存在中の水素による処理により、遊離されることができる。さらに、好適な置

換ベンジルイオキシカルボニル、例えば、4-ニトロベンジルイオキシカルボニルも、還元により、例えば、アルカリ金属ジチオナイト、例えば、ナトリウム・ジチオナイトによる、又は還元金属、例えば亜鉛、還元金属塩、例えば、クロム (II) 塩、例えば、塩化クロム (II) による処理により、又は、上記金属と一緒に活性水素を作ることができる水素-産生剤、例えば、酸、特に好適なカルボン酸、例えば、置換されていないか又は置換された、例えば、ヒドロキシ-置換された低級アルカンカルボン酸、例えば、酢酸、ギ酸、グリコール酸、ジフェニルグリコール酸、乳酸、マンデル酸、4-クロロマンデル酸又は酒石酸の存在中で、又はアルコール又はチオールの存在中で、好ましくは水を添加しながら、遊離のカルボキシに変換されることができる。

【0129】上記の還元金属又は金属塩による処理により、2-ハロー低級アルコキシカルボニル (適切には、2-ブロモ-低級アルコキシカルボニル基を対応する2-ヨード-低級アルコキシカルボニル基に変換した後) 又はアロイルメトキシカルボニルも、遊離のカルボキシに変換されることができる。アロイルメトキシカルボニルは、求核剤、好ましくは塩形成剤、例えば、ネトリウム・チオフェノレート又はヨウ化ナトリウムによる処理によっても解裂されることができる。2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルは、フッ素アニオンを産生するフッ化水素酸の塩、例えば、アルカリ金属フルオリド、例えば、フッ化ナトリウム若しくはカリウムによる、適切には、高環状ポリエーテル ("クラウン・エーテル") の存在中での処理により、又は有機4級塩基のフルオリド、例えば、テトラ-低級アルキルアンモニウム・フルオリド又はテトラブチル-アンモニウム・フルオリドによる、aprotic な極性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルアセトアミドの存在中での処理によっても遊離のカルボキシに変換されることができる。有機シリルイオキシカルボニルの形態で保護されたカルボキシ、例えば、トリ-低級アルキルシリルイオキシカルボニル、例えば、トリメチルシリルイオキシカルボニルは、ソリボリシスによる慣習的な方法で、例えば、水、アルコール又は酸、又はさらに、上記のようなフルオリドによる処理により遊離されることができる。エステル化されたカルボキシも、酵素的に、例えば、エステラーゼ又は好適なペプチダーゼにより遊離されることもでき、例えば、エステル化アルギニン又はリジン、例えば、リジン・メチル・エステルは、トリブシンにより遊離される。内部エステル、例えば、γ-ラク톤の形態で保護されたカルボキシは、ヒドロキシド-含有塩基、例えば、アルカリ土類金属ヒドロキシド又は特にアルカリ金属ヒドロキシド、例えば、NaOH, KOH若しくはLiOH、特にLiOHの存在中で、その対応する保護ヒドロキシ基

を同時に遊離しながら、加水分解により遊離されることができる。

【0130】保護アミノ基は、アミノ保護基により、例えば、アシルアミノ、アリアルメチルアミノ、エステル化メルカプトアミノ、2-アシル-低級アルク-1-エニルアミノ又はシリルアミノ基の形態で、あるいはアジド基の形態で、保護されることができる。

【0131】アシルアミノ基においては、アシルは、例えば、18までの炭素原子をもつ有機カルボン酸、特に置換されていないか又は置換された、例えば、ハロー若しくはアリアル-置換された低級アルカンカルボン酸又は置換されていないか又は置換された、例えば、ハロー、低級アルコキシ-若しくはニトロ-置換された安息香酸の、又は好ましくは炭酸のセミアステルの、アシル基である。このようなアシル基は、好ましくは、低級アルカノイル、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル又はピバロイル、ハロー-低級アルカノイル、例えば、2-ハローアセチル、例えば、2-クロロ、2-ブロモ、2-ヨード、2, 2, 2-トリフルオロ-若しくは2, 2, 2-トリクロロアセチル、置換されていないか又は置換された、例えば、ハロー、低級アルコキシ-若しくはニトロ-置換されたベンゾイル、例えば、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-メトキシベンゾイル又は4-ニトロベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、好ましくは、その低級アルキル基の1-位で枝分かれし、又は1-若しくは2-位で好適に置換されている低級アルコキシカルボニル、例えば、tert-ブトキシカルボニル、1, 2若しくは3つのアリアル基をもつアリアルメトキシカルボニルであって、アリアルが置換されていないか又は例えば、低級アルキル、特に第三低級アルキル、例えば、第三ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び/又はニトロにより、モノ-若しくはポリ-置換されたフェニルであるもの、例えば、ベンジルイオキシカルボニル、4-ニトロベンジルイオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル又はジ(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アロイルメトキシカルボニルであって、アロイル基が好ましくは、置換されていないか又は例えば、ハロゲン、例えば、臭素により置換されているベンゾイルであるもの、例えば、フェナシルイオキシカルボニル、2-ハロー-低級アルコキシカルボニル、例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-ブロモエトキシカルボニル又は2-ヨードエトキシカルボニル、2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル又は2-(ジ-n-ブチル-メチル-シリル)-エトキシカルボニル、又は2-トリアリアルシリル-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ

リフェニルシリルエトキシカルボニルである。

【0132】アリアルメチルアミノ基、例えば、モノー、ジー若しくはトリー低級アリアルメチルアミノ基においては、このアリアル基は、特に、置換されていないか又は置換されたフェニル基である。このような基は、例えば、ベンジルー、ジフェニルメチルー若しくは特にトリチルーアミノである。エーテル化されたメルカプトアミノ基においては、このメルカプト基は、特に、置換されたアリアルチオ又はアリアルー低級アルキルチオであって、アリアルが置換されていないか又は例えば、低級アルキル、例えば、メチル又は第三ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び／又はニトロにより、置換されたフェニルであるもの、例えば、4-ニトロフェニルチオの形態にある。アミノー保護基として使用されることが出来る2-アシル-低級アルク-1-エニル基においては、アシルは、例えば、低級アルカンカルボン酸の又は置換されていないか又は例えば、低級アルキル、例えば、メチル又はtert-ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び／又はニトロにより置換された安息香酸の、又は特に炭酸のセミエステル、例えば、炭酸の低級アルキルセミエステルの、それに対応する基である。対応する保護基は、特に、1-低級アルカノイル-低級アルク-1-エン-2-イル、例えば、1-低級アルカノイルプロプ-1-エン-2-イル、例えば、1-アセチルプロプ-1-エン-2-イル、又は低級アルコキシカルボニル-低級アルク-1-エン-2-イル、例えば、低級アルコキシカルボニルプロプ-1-エン-2-イル、例えば、1-エトキシカルボニルプロプ-1-エン-2-イルである。

【0133】シリルアミノ基は、例えば、トリー低級アルキルシリルアミノ基、例えば、トリメチルシリルアミノ又はtert-ブチルジメチルシリルアミノである。このシリルアミノ基の珪素原子は、ただ2つの低級アルキル基、例えば、メチル基により、及び式(1)の第二分子のアミノ基又はカルボキシ基により、置換されてもよい。このような保護基をもつ化合物は、例えば、シリル化剤として、その対応するクロロシラン、例えば、ジメチルクロロシランを使用して合成されることができる。

【0134】アミノ基はプロトン化形態への変換によっても保護される；適切なアニオンは主として強無機酸、例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸、例えば塩化又は臭化イオン、又は有機スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸のそれである。

【0135】好ましいアミノー保護基は、低級アルコキシカルボニル、フェニル-低級アルコキシカルボニル、フルオレニル-低級アルコキシカルボニル、2-低級アルカノイル-低級アルク-1-エン-2-イル及び低級アルコキシカルボニル-低級アルク-1-エン-2-イ

ル、特に第三ブトキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルである。

【0136】その他の好ましいアミノ保護基は二価のアミノ保護基、例えばモノー又はジ置換化メチリデン基、例えば1-低級アルコキシ（例えばメトキシ又はエトキシ）-低級アルキリデン（例えばエチリデン又は1-n-ブチリデン）、例えば=C(CH₃)₂(OC₂H₅)、更には例えば=C(CH₃)₂又は=CH-フェニル、そして特にビスアシル基、例えば保護すべき窒素原子と一緒に1H-イソインドル-1,3(2H)-ジオン（フタルイミド基）を形成するフタル基である。

【0137】保護アミノ基は、それ自体既知の、そして、その保護基の性質に従った、様々な方法で、好ましくはソルボリシス又は還元により遊離される。低級アルコキシカルボニルアミノ、例えば、第三ブトキシカルボニルアミノは、極性溶媒、例えば、水又はカルボン酸、例えば、酢酸、又はエーテル、好ましくは環状エーテル、例えば、ジオキサン中の、酸、例えば、無機酸、例えば、ハロゲン化水素の、例えば、塩化水素の又は臭化水素の特に臭化水素の酸又は硫酸又は燐酸、好ましくは極性溶媒中の塩化水素の存在中で、解裂されることができ、そして2-ハロー低級アルコキシカルボニルアミノ（適切には、2-プロモ-低級アルコキシカルボニル基を2-ヨード-低級アルコキシカルボニル基に変換した後）、アロイルメトキシカルボニルアミノ又は4-ニトロベンゾイルオキシカルボニルアミノは、例えば、好適な還元剤、例えば、好適なカルボン酸、例えば、水性酢酸の存在中の亜鉛による処理により解裂されることができる。アロイルメトキシカルボニルアミノは、求核剤、好ましくは塩形成剤、例えば、ナトリウム・トリフェノレートによる処理によっても解裂されることができ、そして4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノは、アルカリ金属ジチオナイト、例えば、ナトリウム・ジチオナイトによる処理によっても解裂されることができる。

【0138】置換されていないか又は置換されたジフェニルメトキシカルボニルアミノ、第三低級アルコキシカルボニルアミノ又は2-（トリー置換シリル）-低級アルコキシカルボニルアミノ、例えば、2-トリー低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルアミドは、好適な酸、例えば、ギ酸又はトリフルオロ酢酸による処理により遊離されることができ；置換されていないか又は置換されたベンジルオキシカルボニルアミノは、例えば、水添分解により、すなわち、好適な水添触媒、例えば、パラジウム触媒の存在中の水素による処理により、好ましくは極性溶媒、例えば、ジ-低級アルキル-低級アルカノイルアミド、例えば、ジメチルホルムアミド、エーテル、例えば、環状エーテル、例えば、ジオキサン、又はアルコール、例えば、メタノール、エタノール又はプロパノール（特にメタノールが好ましい）中

で、遊離されることができ；置換されていないか又は置換されたトリアリールメチルアミノ又はホルミルアミノは、例えば、酸、例えば、無機酸、例えば、塩酸、又は有機酸、例えば、ギ酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸による処理により、適切には、水の存在中で、遊離されることができ；シリルアミノの形態で保護されたアミノ基は、例えば、加水分解又はアルコリシスにより遊離されることができる。

【0139】2-ハロアセチル、例えば、2-クロロアセチルにより保護されたアミノ基は、塩基の存在中のチオウレアによる処理により、又はチオレート、例えば、チオウレアのアルカリ金属チオレートによる処理により、そして次の得られた置換製品のソルボリシス、例えば、アルコリシス又は加水分解により遊離されることができる。2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルは、対応する保護カルボキシル基の遊離に関係して先に記載したフッ素アニオンを產生するフッ化水素酸の塩による処理によっても遊離のアミノ基に変換されることができる。同様に、シリル、例えば、ヘテロ原子、例えば、窒素に直接的に結合したトリメチルシリルは、フッ素イオンを使用して除去されることができる。フタリル基はヒドラジン水和物又は酸、例えば、鉍酸、例えば、塩酸、又は有機酸、例えば、酢酸により、有機溶媒、例えば、メタノール又はテトラヒドロフランの存在下又は非存在下で脱離されうる。アジド基の形態で保護されたアミノは、例えば、還元により、例えば、水添触媒、例えば、酸化プラチナ、パラジウム又はRaneyニッケルの存在中の水素による水添分解により、メルカプト化合物、例えば、ジチオトレイトール又はメルカプトエタノールを使用した還元により、又は酸、例えば、酢酸の存在中の亜鉛による処理により、遊離のアミノに変換されることができる。触媒の水添は好ましくは不活性溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、塩化メチレン、又はそうでなければ水と有機溶媒、例えば、アルコール又はジオキサンとの混合物の中で、約20~25℃、又は冷却もしくは加熱しながら行う。

【0140】ヒドロキシル基は、アセチル基、例えば、置換されていないか又はハロゲン、例えば、塩素により置換された低級アルカノイル、例えば、アセチル又は2, 2-ジクロロアセチルにより、あるいは特に、保護アミノ基のために記載した炭酸のセミアステルのアシル基により、保護されることができる。好ましいヒドロキシー保護基は、例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル又はトリフェニルメトキシカルボニルである。ヒドロキシル基は、トリ-低級アルキルシリル、例えば、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル又はtert-ブチルジメチルシリルにより、難なく除去できるエーテル化する基、例えば、アル

キル基、例えば、tert-低級アルキル、例えば、第三ブチルにより、オキサー若しくはチア-脂肪族又は一環状脂肪族の、例えば、2-オキサー若しくは2-チア-脂肪族又は一環状脂肪族の炭化水素基、例えば、1-低級アルコキシ-低級アルキル又は1-低級アルキルチオ-低級アルキル、例えば、メトキシメチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチル、メチルチオメチル、1-メチルチオエチル又は1-エチルチオエチルにより、又は5から7までの環原子をもつ2-オキサー若しくは2-チア-環状アルキル、例えば、2-テトラヒドロフリール又は2-テトラヒドロピラニル、又は対応するチア類似体により、そしてまた1-フェニル-低級アルキル、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル又はトリチルであって、フェニル基が例えば、ハロゲン、例えば、塩素、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、及び/又はニトロにより、置換されているものにより保護されてもよい。

【0141】2つのヒドロキシル基すなわち、特に、分子内に生じた隣接ヒドロキシル基、又は互いに隣接するヒドロキシル基及びアミノ基は、例えば、2価の保護基、例えば、好ましくは例えば、1若しくは2つの低級アルキル基により又はオキソにより置換されたメチレン基、例えば、置換されていないか又は置換されたアルキリデン、例えば、低級アルキリデン、例えば、イソプロピリデン、シクロアルキリデン、例えば、シクロヘキシリデン、アルボニル基又はベンジリデンにより、保護されることができる。カルボキシル基に隣接した位置にあるヒドロキシル基は、内部エステル(ラクトン)、特にγ-ラクトンにより保護されることができる。トリ-低級アルキルシリルにより又はラクトンの形態で、特に第三ブチルジメチルシリルにより保護されたヒドロキシル基が好ましい。

【0142】メルカプト基は、特に、置換されていないか又は置換されたアルキル基を用いたS-アルキル化により、シリル化により、チオアセタール形成により、S-アシル化により、又は不斉ジスルフィド基形成により、保護されることができる。好ましいメルカプト保護基は、例えば、置換されていないか又はそのフェニル基内で例えば、メトキシにより又はニトロにより置換されたベンジル、例えば、4-メトキシベンジル、置換されていないか又はそのフェニル基内で例えば、メトキシにより置換されたジフェニルメチル、例えば、ジ(4-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、ピリジルジフェニルメチル、トリメチルシリル、ベンジルチオメチル、テトラヒドロピラニル、アシルアミノメチル、例えば、アセトアミドメチル、イソブチリルアセトアミドメチル又は2-クロロアセトアミドメチル、ベンゾイル、ベンジルオキシアルボニル又はアルキル-、特に低級アルキル-アミノカルボニル、例えば、エチルアミノカルボニル、そしてまた低級アルキルチオ、例えば、S

ーエチルチオ又はS-第三ブチルチオ、又はS-スルフォである。

【0143】好適なアシル基により、トリ-低級アルキルシリル基により又は置換されていないか若しくは置換された1-フェニル-低級アルキルにより保護されたヒドロキシ又はメルカプトは、対応する保護アミノ基と同様に遊離される。2, 2-ジクロロアセチルにより保護されたヒドロキシ又はメルカプト基は、例えば、塩基性加水分解により遊離され、tert-低級アルキルにより、又は2-オキサー若しくは2-チア-脂肪族の又は2-オキサー若しくは2-チア-環脂肪族の炭化水素により保護されたヒドロキシ又はメルカプトは、酸加水分解により、例えば、無機酸又は強カルボン酸、例えば、トリフルオロ酢酸による処理により遊離される。ピリジルジフェニルメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、pH 2~6における水銀(II)を使用して、又は亜鉛/酢酸により又は電気分解還元により遊離されることができ；アセトアミドメチル及びイソブチルアミドメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、pH 2~6における水銀(II)との反応により遊離されることができ2-クロロアセトアミドメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、1-ピペリジノチオカルボキシアミドを使用して遊離されることができ；S-エチルチオ、S-tert-ブチルチオ及びS-スルフォは、例えば、チオフエノール、チオグリコール酸、ナトリウム・チオフエノレート又は1, 4-ジチオトレイトールによるチオ分解により遊離されることができ。

【0144】2価の保護基により、好ましくは、例えば、低級アルキルによりモノ-若しくはジ-置換されたメチレン基、例えば、低級アルキリデン、例えば、イソプロピリデン、シクロアルキリデン、例えば、シクロヘキシリデン、又はベンジリデンにより共に保護された、2つのヒドロキシ基又は隣接アミノ酸及びヒドロキシ基は、酸ソルボリシスにより、特に、無機酸又は強有機酸の存在中で遊離されることができ。トリ-低級アルキルシリル基は、同様に、酸加水分解、例えば、無機酸、好ましくはフッ化水素酸、又は強カルボン酸により除去される。2-ハロー低級アルコキシカルボニルは、上記の還元剤、例えば、亜鉛、還元金属塩、例えば、クロム(II)塩を使用して、又は硫黄化合物、例えば、ナトリウム・ジチオナイト又は好ましくは硫化ナトリウム及び硫化炭素により除去される。エステル化されたヒドロキシ基、例えば、低級アルカノイルオキシ、例えば、アセトキシは、エステラーゼによっても遊離され、そしてアシル化アミノは、例えば、好適なペプチダーゼにより遊離されることができ。

【0145】スルホ基は例えば低級アルキル、例えばメチル又はエチル、又はフェニルにより、又はスルホンアミド、例えばイミダゾリドの形態で保護されうる。

【0146】スルホネート又はスルホンアミドの形態で

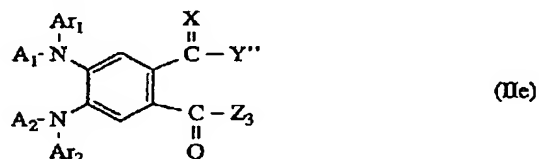
保護されているスルホ基は、例えば鉍酸の存在下での酸加水分解により、又はアルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムの存在下での塩基加水分解により自由にされる。

【0147】必要ならば、オキソは、例えば低級アルコールによる特にエタン-1, 2-ジオールの中でのアセタール形成により保護しておき、この保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下での所望の段階での加水分解により脱離させることが可能であり、そしてチオオキソ-低級アルキルは、必要ならば、例えば低級アルキルメルカプタン、例えばエタン-1, 2-ジチオールにより保護しておき、この保護基は酸、例えば酢酸又は硫酸の存在下で適宜脱離されることが可能である。

【0148】上記の保護官能基を遊離する温度は、好ましくは、-80から100℃まで、特に-20から50℃まで、例えば、10から35℃まで、例えば、室温の領域内にある。幾つかの保護官能基が存在するとき、所望により、その保護基は、1つより多い基が、例えば、酸加水分解により、例えば、トリフルオロ酢酸による処理により、又は水素及び水添触媒、例えば、炭素上パラジウム触媒を用いて、同時に除去されることができるよう選ばれてもよい。反対に、その基は、それらが全て同時に除去されないが、その対応する中間体を得ながら、所望の配列内で除去されるように選ばれてもよい。

【0149】b) カルボキシル基の還元
Y' が式Iの化合物において定義した通りであり(ただしカルボキシル基に置き代わりうるヒドロキシルを除く)である式Vのモノカルボン酸は好ましくは活性形態にある。その反応性誘導体は特に次式IIeである；

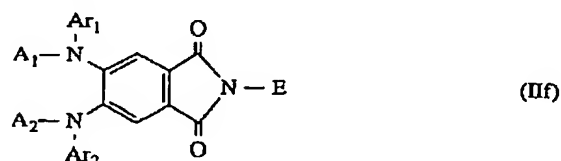
【化14】



(式中、Y'' は式Iの化合物において定義したYであるか、又はカルボキシル保護基であり、Xが酸素なら、Zはハロゲン、例えば塩素又は臭素であり、そして残りの基は前記した通りである)。これはZがヒドロキシメチル又はホルミルである式Iの化合物をもたらす。

【0150】その他の好ましい反応性誘導体は式II fの環状イミドである；

【化15】



(式中、Eは水素又は低級アルキルであり、そして残りの基は前記した通りである)。

【0151】還元は、好ましくは錯体水素化物、特にエーテル、例えばジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン、ピリジン又はN-アルキルモルホリン、例えばN-メチルモルホリン中の水素化リチウムアルミニウムもしくは $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]$ を用いて、又は水、ジグリコール、メタノール、エタノールもしくはイソプロパノール又はそれらの混合物中の硼素水素化ナトリウム(必要ならば LiCl の存在下)により、 10°C ～還流温度で行う。

【0152】式IIeの化合物は、例えば方法a)により獲得できるZがカルボキシル基であり、そして残りの基が前記した通りである(即ち、式Vの化合物において)式Iの化合物を、無機酸ハロゲン化物、例えば三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、塩化チオチルもしくは臭化チオニル、又はオキサリルジクロリドと、必要ならば溶媒の存在下で、 10°C ～還流温度、例えば室温～ 80°C で、そして水を除去して反応させることにより製造される。

【0153】Eが低級アルキル、特にメチルである式II fの化合物は、好ましくは式II bの化合物から前述の式II dの化合物を作るのと類似して、アンモニアの代りに低級アルキルアミンとの反応を実施することにより、且つ、式II bの化合物から式II dの化合物を製造するのに述べたのと類似の条件でそれを行うことにより製造される。Eが水素である式II eの化合物は式II dの化合物と同一であり、そしてそれと同じようにして作られることが好ましい。

【0154】他方、式II fの化合物は式II cの無水物から、それをアンモニア又は低級アルキルアミンと、高温で、又はヘキサメチルジシラザン及びメタノールの存在下でほぼ室温で、好ましくは高沸点アルコール、例えば2-エトキシエタノールの中で、 $50\sim 130^\circ\text{C}$ 、例えば約 $100\sim 120^\circ\text{C}$ の温度で反応させることによって好適に製造されうる。

【0155】Xが酸素であり、そしてY' がヒドロキシルであるジカルボン酸は好ましくは反応性誘導体の形態にある。この反応性誘導体は特に反応性無水物、例えば方法a)に述べた式II cの内部無水物、又は方法a)に述べた式II dの環状イミドを有し、そして各ケースにおける基は前記した通りであり、そして前記のように製造されうる。

【0156】式II cの内部無水物は好ましくは錯体水素化物を用いて、式Vの化合物の還元について述べた反応条件のもとで、特にメタノール又はエタノール中の硼素水素化ナトリウムを用いて、室温～還流温度で、例えばほぼ室温～ 40°C で還元させる。これはXが酸素、Yがヒドロキシル、Zがヒドロキシメチル、そして残りの基が前記した通りである式Iの化合物をもたらす。

【0157】式II fの環状イミドは好ましくは式II cの内部無水物について前記したのと同一の条件のもとで、特にメタノール又はエタノール中の硼素水素化ナトリウムを用いて、室温～還流温度で、例えばほぼ室温～ 40°C で還元させる。これは、Xが酸素、Yがアミノ又はヒドロキシル、Zがヒドロキシメチル、そして残りの基が前記した通りである式Iの化合物をもたらす。

【0158】記載の全ての出発材料は、必要ならば、前記の反応に関与しない官能基上で保護されていてよく、存在の保護基は適宜脱離される。保護基を有する得られる式Iの化合物はその保護基を脱離することにより、又は(必要ならば保護基の一部又は全てを脱離した後に)下記の追加の工程手順に付する。上記の化合物の保護、適切な保護基及びその脱離を方法a)に述べた。
追加の工程手順: 式Iの化合物は周知の方法で別の式Iの化合物へと変換されうる。

【0159】上記の変換は個別に、又はそうでなければ適当な組合せを選んで、即ち、式Iの化合物についての2通り以上の変換を実施するように行うことが可能である。式Iの出発材料及びその他の出発材料中の課題の反応に関与しない官能基は必要ならば保護形態にしておく。この保護基は適宜に脱離させる。保護基の導入法、保護基自体及びその脱離法は方法a)に述べた通りである。

【0160】例えば、基-C(=X)-が-C(=O)である式Iの化合物は、適当な試薬と反応させて基-C(=X)-が-C(=S)である式Iの別の化合物を獲得せしめることができる。同様に、エステル化又はアミド化カルボキシルZを、カルボニル基のオキソがチオに置き代っている基へと変換せしめることができる。-C(=O)-の-C(=S)-への変換のための適切な試薬は例えば五硫化リン、又は好ましくは五硫化リンに代わりうる試薬、例えばローソン試薬(=2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-2, 4-ジチオキソ-1, 3, 2, 4-ジチアホスフェタン)であり、その反応は例えばハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタンの中で、 30°C ～還流温度、特に還流温度で行われる。

【0161】基 A_1 及び A_2 のうちの一方が水素である式Iの化合物は、適当な試薬との反応により、基 A_1 及び A_2 のいずれもがもはや水素ではない別の式Iの化合物へと変換されうる。

【0162】 A_1 又は A_2 =未置換又は置換化低級アルキルを導入するための適当な処理は例えば塩基LDAにより処理、それに続く未置換もしくは置換化ジ-低級アルキルエーテル又は未置換もしくは置換化低級アルキルハロゲン化物との反応である。置換化低級アルキルは式Iの化合物における対応の基 A_1 及び/又は A_2 について定義した通りである。

【0163】 A_{r1} 及び/又は A_{r2} がアリール、特にフェニル又はナフチル(これはハロゲン、好ましくは臭

素により置換されている)である式Iの化合物は、アリールA_{r1}及び/又はA_{r2}におけるハロゲン原子の一つ又は全てがシアノに置き代っている対応の誘導体へと、例えば遷移金属のシアニド塩による、50~150℃、好ましくは60~140℃の温度での、不活性極性溶媒、例えばN,N-ジ低級アルキル低級アルカンカルボキサミド、例えばジメチルホルムアミド中での、触媒、例えば水性溶液中の遷移金属ハロゲン化物、例えば塩化(III)鉄のその後の添加を伴わない又は伴う変換により変換されうる(Rosenmundら、Ber. 52, 1749 (1916); von Braunら、Ann. 488, 111 (1931)を参照のこと)。

【0164】式Iの化合物において、未置換又は置換化アリール、好ましくは未置換のフェニル又はナフチルである基A_{r1}及び/又はA_{r2}は、互いに独立して、例えば芳香基にニトロ基を導入するのに慣用の条件のもとで、例えば濃又は100%の硝酸を用いて、0~100℃の温度で、好ましくは10~40℃で、不活性溶媒、例えば有機酸無水物、例えば無水酢酸中での1又は数個のニトロ基の導入によりニトロ化されうる。ニトロ基の位置及び数が異なる複数の様々な生成物が形成されたら、それらは常用の方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより分離できうる。

【0165】基A_{r1}及び/又はA_{r2}におけるニトロ置換基は、例えば常用の条件のもとでの水素添加により、例えばニトロ基の選択的還元に適する水素添加触媒、例えばラニーニッケルの存在下で、不活性溶媒、例えば環状又は非環状エーテル、例えばテトラヒドロフランの中で、大気圧又は5 bar までの高圧での水素添加により還元されうる。

【0166】エーテル化ヒドロキシル基、例えばアルコキシ基をA_{r1}及び/もしくはA_{r2}における又はA₁及び/もしくはA₂上の置換基として有する式Iの化合物は、エーテル分解により式Iの対応のヒドロキシル置換化合物へと変換できる。エーテル分解は本質的に周知条件、例えばハロゲン化水素酸、例えば臭素化水素酸又はヨウ素化水素酸の存在下で、溶媒、例えばカルボン酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸中で、20℃~反応の混合物の還流温度で、あるいは好ましくはハロゲン化硼素、特に三臭化硼素を伴う不活性溶媒、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム中での-80°~0℃、特に-50°~20℃での温和な条件のもとで行われる。

【0167】A₁、A₂、基A₁及びA₂により形成される置換化低級アルキレン、並びに/又はヒドロキシメチルZにおいてヒドロキシルが存在している式Iの化合物は、酸化により対応のカルボニル化合物へと変換でき、これに続いて又はそのカルボニル化合物を単離した後ヒドロキシルアミンもしくはその塩又はその他のアミノ化合物との反応により対応のヒドロキシイミノ化合

物へと変換できうる。更なる置換基、試薬及び好ましい反応条件は、イミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノ-又はN,N-ジ低級アルキルヒドラゾノ及び/もしくはN-アシルヒドラゾノをA₁及びA₂により形成される置換化低級アルキレン中の置換基として有する式IIの化合物の、式IIbの対応のオキソ化合物から製造の説明において見い出せ、ここでは式Iの化合物を式IIbのオキソ化合物の代りに利用している。

【0168】A₁及び/もしくはA₂、又はこれらの2個の基により形成される低級アルキレン並びに/又はヒドロキシイミノメチルZにおける置換基としてヒドロキシイミノを有する式Iの化合物は水素添加されて対応のアミノ化合物を供することができる。水素添加は、好ましくは選択的水素添加触媒を、特に固相支持材料、例えばチャーコール上のパラジウムの存在下で、極性溶媒又は有機/水性溶媒又は溶媒混合物、特にエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサン、又はアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノール又はエタノール、又はこれらの混合物、例えばメタノール/テトラヒドロフラン混合物の中で、-20℃~60℃、好ましくは0~40℃、例えば室温で用いて触媒的に実施する。

【0169】置換化低級アルキルA₁及び/又はA₂がカルボキシルを含む(例えばカルボキシメチルA₁及び/又はA₂)、又はA₁及びA₂により形成され、そして置換基としてカルボキシル又はカルボキシ低級アルキルを置換化低級アルキレンを有する式Iの化合物、例えば先に記載の方法により第一ヒドロキシル基を有する式Iの化合物から製造した化合物において、カルボキシル基はジアゾメタン(メチルオキシカルボニルを供する)又は低級アルカール、例えばメタノールもしくはエタノールと反応することにより対応の低級アルコキシカルボニル基へと変換されうる。ジアゾメタンとの反応は例えば水性/アルコール系溶液、例えば水/メタノール、又は好ましくはエーテルの中で、ジアゾメタンのエーテル溶液、例えばジエチルエーテル中のジアゾメタンの存在下で、-20℃~30℃、例えば0℃~室温で実施される。低級アルコールとの反応は好ましくは縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、不活性有機溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドを添加することがある課題の低級アルコールの中で、0℃~還流温度、好ましくは10~40℃で行われる。これは式Iの対応の低級アルコキシカルボニル化合物を供する。

【0170】A₁及びA₂により形成される置換化低級アルキレン及び/又はヒドロキシメチルZにおいて置換基としてヒドロキシル及び/又はヒドロキシル低級アルキルを有する式Iの化合物は、対応のオキソ化合物へと酸化されうる。第一アルコールの場合、これは選択的

酸化剤、例えば水性溶媒中のカリウムフェレート (K_2FeO_4) 及び有機溶媒中の二酸化マンガン、第三ブチルクロメート、ピリジウムジクロメート又は特に不活性有機溶媒中の、例えば塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又はクロロホルム中のピリジニウムクロクロメートの利用を必要とする。この反応は好ましくは -20°C ~ 還流温度、例えば $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で行われる。第二アルコールの場合、酸化は選択性の低い酸化剤、例えばクロム酸、ジクロメート/硫酸、ジクロメート/氷酢酸、硝酸、二酸化マンガン、二酸化セレン又はジメチルスルホキシドにより、オキサリルクロリドの存在下で、水、水性又は有機溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、又はカルボキシアミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、好ましくは -50°C ~ 還流温度で、特に $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ で行われる。これは、 A_1 と A_2 により形成される置換化低級アルキレン及び/又は置換化メチルがオキソにより置換された式 I の化合物を供する。

【0171】Z がヒドロキシメチルである式 I の化合物は、ヒドロキシル基が、例えば芳香族スルホン酸又はその活性化誘導体、例えば対応の芳香族スルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホンハロゲン化物、例えばトルエンスルホン塩化物又はハロ、例えばクロロ、又は特にブromo (これは無機酸ハロゲン化物、例えば三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、塩化チオニル又は臭化チオニルと反応により製造されうる) との反応により離脱基へと変換された後 (離脱基の製造は必要ならば不活性溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサン、又はハロゲン化炭化水素、例えばクロロホルム、又は塩化メチレンの中で、室温 ~ 還流温度で、第三窒素塩基、例えばピリジン、N-メチルモルホリン又はトリエチルアミンの存在下で行われる)、Z がモノ-低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ又は低級アルキルチオ (そのアルキル基は未置換であるか、又は前記のように置換されている)、シアノ、ヒドラジノ、1 もしくは両方の窒素原子が低級アルキルにより置換されているヒドラジノ、又はグアニジノ、1, 2 もしくは 3 個全ての窒素原子が低級アルキルにより置換されているグアニジノにより置換されているメチルである対応の化合物へと変換されうる。導入すべき置換基に依存して、その反応はモノ-もしくはジ-低級アルキルアミン; 未置換もしくは置換化低級アルキルを有する低級アルキルメルカプタンを用いて、塩基、例えばヒドロキシ塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの存在下で、シアン化塩、例えばアルカリ金属シアン化物、例えばシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと; ヒドラジン、グアニジン又はその適当な置換化誘導体を用いて (保護基があってもよい)、求核置換条件のもとで、好ましくは有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール、エタノール又はトリフルオロエタノール、ケトン、例えばアセトン、ニトリル、例えばアセトニトリル、エステル、例えばエチルアセテート、エーテル、例えばジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、ビスアルカンスルフィン、例えばジメチルスルホキシド、アリールアルコール、例えばフェール、又はそうでなければ水、又はそれらの混合物の存在下で行う。保護基は脱離させてよい。置換化メチル Z がヒドラジノ及び末端 N 原子上で低級アルキルにより置換されたヒドラジノの中から選ばれる置換基を含む式 I の化合物は、対応の式 I b のオキソ化合物から出発してヒドラジン及び末端の N 原子が低級アルキルにより最高で二置換されているヒドラジンから選ばれる窒素塩基とオキソ化合物と窒素塩基との反応について下記に更に説明するように反応させ、続いて、獲得できた対応のイミノ化合物を、好ましくは選択的水素化触媒を用いる、特に固相支持材料、例えばチャーコール上のパラジウムの存在下での、極性有機又は有機/水性溶媒又は溶媒混合物中の、特にエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサン、又はアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノールもしくはエタノール又はその混合物、例えばメタノール/テトラヒドロフラン混合物の中での、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ の温度、例えば $0 \sim 40^\circ\text{C}$ 、例えば室温での触媒水素化による還元により獲得できる。

【0172】Z がヒドロキシメチルである式 I の化合物は、ヒドロキシル基が前記のように離脱基、例えばトルエンスルホンオキシ基へと変換された後に、未置換であるか又は低級アルキル基において適当に置換されている低級アルカノールと反応させて、Z が未置換であるか、又は低級アルコキシにより置換されたメチルである式 I の化合物を供することができる。反応は好ましくは、例えばアルカリ金属、例えばナトリウムの、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン中での反応により得られる未置換又は置換化アルカノールのアルコラート (これは必要ならば、反応に関与しない保護基は保護形態をとっている) により行われ、特にアルコラートはゆっくり添加し、不活性な非プロトン溶媒、例えば低級アルカノレートが溶解されているのと同じ溶媒の中で、ヒドロキシル基が離脱基へと変換された課題の式 I の化合物を供するに行い、温度は室温 ~ 還流温度とする。

【0173】Z がアミノメチル又は低級アルキルアミノメチルである式 I の化合物は、Z がウレイドメチル又は 1-もしくは 3-モノ-低級アルキルウレイドメチルである対応の化合物へと、式 I の対応のアミノ化合物を低級アルキルイソシアネート又は N-保護型イソシアネート (例えばベンジルイソシアネート) と、好ましくはエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ンの中で、好ましくは $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ の温度で、特にほぼ室温で反応させることにより変換させることができ、ここで必要ならば、反応に関与しない官能基は保護しておき、次いで存在している保護基を脱離させる。式Iの対応のアミノ化合物をホスゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールと反応させ(H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962))、次いで得られるクロロカルボニルアミノ又はアゾリドカルボニルアミノ化合物を、低級アルキルにより置換されたアンモニアと反応させるか、又は反対に、対応の式Iのアミノ化合物を、低級アルキルにより置換されたアンモニアと、ホスホゲン又はその類似体、例えばN, N'-カルボニルジアゾリド、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールとの反応生成物と反応させ、3-低級-アルキルウレイドメチルZを獲得することができる。この反応は好ましくは不活性溶媒の中で、特に塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、又は酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、 -20°C ～還流温度、特に $0 \sim 30^\circ\text{C}$ で行われる。

【0174】A₁及びA₂により形成される置換化低級アルキレンにおいて、イミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノーもしくはN, N-ジ-低級アルキルヒドラゾノ、N-アシルヒドラゾノ及び低級アルキル(これはイミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノーもしくはN, N-ジ-低級アルキルヒドラゾノ、及び/もしくはN-アシルヒドラゾノにより置換されている)から選ばれる1又は数個の置換基を有する式Iの化合物、並びに/又はZがイミノ、低級アルキルイミノ、アシルイミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ヒドラゾノ、N-モノーもしくはN, N-ジ-低級アルキルヒドラゾノ、もしくはN-アシルヒドラゾノにより置換されている式Iの化合物は、対応の式Iの化合物から、オキシ化合物の単離した後、又は好ましくはそれらを粗生成物(例えばヒドロキシ化合物をオキシ化合物へと酸化せしめることが実施される溶媒の除去のための部分エバポレーションの後に)として直接処理することにより作られ、これは例えば前記した通りに行われる。

【0175】オキシ化合物は対応のイミノ誘導体へと、アンモニア、低級アルキルアミン、ヒドロキシルアミン、低級アルコキシアミン、ヒドラジン、N-モノーもしくはN, N-ジ-低級アルキルヒドラジン及びN-アシルヒドラジンより成る系列から選ばれる窒素塩基との反応により変換されうる。その反応条件はカルボニル化合物と窒素塩基との反応において慣用される条件に相当

し、窒素塩基は、例えば酸、例えばハロゲン水素酸、例えばフッ素化水素酸、塩酸、臭化水素酸又はヨウ素化水素酸、特に好ましくは塩酸の塩として、硫酸もしくは硫酸水素の塩として、例えば硫酸水素アルカリ金属、例えば硫酸水素ナトリウム、リン酸の、リン酸水素の塩として、又はリン酸二水素の塩として、例えばリン酸水素アルカリ金属又はリン酸二水素、例えばリン酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム又はリン酸水素二カリウム、又は有機酸、特にカルボン酸との塩、例えば低級アルカンカルボン酸であって低級アルキル基が未置換のもの、又は好ましくはハロゲン、例えばフッ素又はヨウ素により置換されたもの、例えば酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸又はトリフルオロもしくはトリクロロ酢酸、又はスルホン酸、例えば低級アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はエタンジスルホン酸、又はアリールスルホン酸、例えばベンゼンーもしくはナフタレンスルホン酸又はナフタレン-1, 5-ジスルホン酸との塩として利用される; 上記の窒素塩基と酸との塩は、特に揮発性な弱酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、又は特に炭酸又は炭酸水素から、強酸、例えば硫酸又は主として上記のハロゲン化水素酸のいづれかにより、弱酸を置き換えることによってその場でのみ作ることも可能である。反応は水の中で(界面活性剤の存在又は非存在下で)、水性溶媒混合物、例えば水と1もしくは数種のアルコール、例えばメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールとの混合物、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、又はジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミド、有機溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール又はエタノール、ジ低級アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド、ジ低級アルキル低級アルカノイルアミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、又は十分に不活性なニトリル、例えばアセトニトリルの中で、かかる有機溶媒の混合物の中で、又は溶媒のない熔融物において、好ましくはアルコール系溶液、例えばメタノール、エタノールの中で、又は特にイソプロパノールの中で行われる。温度は好ましくは -20°C ～溶媒の存在下での反応混合物の還流温度、熔融物においては 220°C まで、特に溶媒の存在下では $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度、特にほぼ室温とする。

【0176】Zが低級アルキルチオイミノ置換基である式Iの化合物は、式Iの適当なイミノ出発材料を、低級アルキルスルフェニルハロゲン化物(これは、例えばハロゲン化水素を有するスルフェン酸から、又は適当な有機硫黄化合物のクロロ分解、ブロモ分解又はヨード分解により調製でき、その調製はその場で実施されることも可能である)、特に低級アルキルスルフェニルハロゲン化物、例えばメチルスルフェニル塩化物と、好ましくはイミノ化合物の塩を用いながら、又はアルカリ金属水酸

化物、例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で、好ましくは有機溶媒、例えば炭化水素、例えばヘプタン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン、又はカルボキサミド、例えばジメチルホルムアミドの中で、好ましくは0℃～還流温度、特に0℃～30℃で反応させることにより製造できうる。

【0177】式Iの化合物において、アミノメチルZは低級アルカノイルアミノメチルZに、又はヒドロキシメチルZは低級アルカノイルオキシメチルへと変換されうる。これは不活性溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサンに溶かされた式Xの例えば活性化（所望するならばその場で）低級アルカノン酸（これは式IIaの活性化酸誘導体に類似して作られうる）、例えば低級アルカノン酸、例えば酢酸無水物又は低級アルカノン酸ハロゲン化物、例えば塩化物又は臭化物又はN、N-ジ-低級アルキル低級アルカンカルボキサミドとの、0℃～還流温度、特にほぼ室温で、第三窒素塩基、例えばピリジン、N-メチルモルホリン又はトリエチルアミンの存在下での反応により行われる。

【0178】XがOであり、YがアミノそしてZがヒドロキシメチルである式Iの化合物は、Y及びZが一緒になって1-オキサメチレン（これはYの酸素を介して及びZ位のメチレン炭素原子を介して結合している）である式Iの化合物へと変換されうる。この変換は例えばバルブチューブを用い、高真空、例えば0.001～0.5 torr、好ましくは0.2～0.05 torrで蒸留のために十分に高い温度、例えば180～250℃での蒸留によって好適に実施される。

【0179】XがOであり、Yが置換化アミノであり、そしてZがヒドロキシメチルである式Iの化合物は、Y及びZが一緒になって1-オキサメチレン（これは酸素を介してY位に、そしてメチレン炭素原子を介してZ位に結合している）である式Iの化合物より、前記した式IIIの化合物（ここでW₁は置換化アミノ、特にモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ、ヒドラジノ、フェニルアミノ又はフェニル-低級アルキルアミノである）との反応によって獲得できうる。その反応は好ましくはアルコール、例えばメタノール又はエタノールの中で、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸ナトリウムの存在下で、30～100℃、例えば50～80℃で、還流温度より高い場合はシールチューブの中で実施される。

【0180】本法に従って獲得でき、且つ、塩形成特性を有する式Iの遊離化合物は本質的に公知の方法でその塩へと変換されることができ、それは塩基特性を有する化合物は例えばそれを酸又は適当なその誘導体で処理することにより、酸特性を有する化合物は例えばそれを塩基又は適当なその誘導体で処理することによる。

【0181】本発明に従って獲得できる異性複合物は本質的に公知の方法で個別の異性体へと分けることがで

き、立体異性体は例えば多重相溶媒混合物、再結晶化及び／又はクロマトグラフィー分離（例えばシリカゲルでの）により、そしてラセミ体は例えば光学的に純粋な塩形成試薬と塩を形成させ、次いで得られる立体異性体を例えば分別結晶化により、又は光学的活性カラム材料のクロマトグラフィーにより分解させる。

【0182】上記の反応は、それ自体既知の反応条件下で、溶媒又は希釈剤、好ましくは、使用された試薬に対して不活性でありそしてそれ故の溶媒である溶媒及び希釈剤の非存在中又は慣習的には存在中で、触媒、縮合剤又は中和剤の非存在又は存在中で、反応及び／又は反応基質の性質に依存して、減少された、正常の又は上昇された温度で、例えば、約-80℃から約250℃までの、好ましくは約-20℃から約150℃までの温度範囲内で、例えば、室温からその還流温度までで、融解する場合は、220℃までで、大気圧下又は密閉容器内で、所望により圧力、例えば、密閉管内での反応条件下での反応混合物中で作られた圧力で、そして／又は、不活性雰囲気中で、例えば、アルゴン又は窒素雰囲気下で、行われることができる。それぞれの場合において特に記載された反応条件が、好ましい。

【0183】溶媒及び希釈剤は、例えば、水、アルコール、例えば、低級アルキルヒドロキシド、例えば、メタノール、エタノール又はフェノール、ジオール、例えば、エチレングリコール、トリオール、例えば、グリセロール、又はアリアルアルコール、例えば、フェノール、酸アミド、例えば、カルボン酸アミド、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又は1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)、又は無機酸のアミド、例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド、エーテル、例えば、環状エーテル、例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサン、又は非環状エーテル、例えば、ジエチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル、ハロゲン化炭化水素、例えば、ハロー低級アルカン、例えば、塩化メチレン又はクロロホルム、ケトン、例えば、アセトン、ニトリル、例えば、アセトニトリル、酸無水物、例えば、無水酢酸、エステル、例えば、酢酸エチル、ビスアルカンスルフィン、例えば、ジメチルスルホキシド、窒素の複素環、例えば、ピリジン、炭化水素、例えば、低級アルカン、例えば、ヘプタン、又は芳香族化合物、例えば、ベンゼン又はトルエン、又はこれらの混合溶媒であり、上記の反応のそれぞれに好適な特定の溶媒を選択できるようにしたものである。

【0184】式Iの化合物と、遊離形態並びに塩及び／又は互変異性体の形態のその前駆体との密接な関係により、本明細書における遊離化合物及びその出発材料は、適切ならば、対応の塩又は遊離化合物及び／もしくは互変異性体も、その化合物が1もしくは数個の塩形成基、例えば塩基性基、例えばアミノもしくはイミノ基（数個

の不飽和炭素原子に結合しているものを含む；例えば中心のフェニル環のC原子上に結合している基—NA₁A_{r₁}及び／又は—NA₂A_{r₂}（ここでA_{r₁}及びA₁並びに／又はA_{r₂}及びA₂は不飽和炭素原子を介して結合していない）及び／又は酸性基（例えばカルボキシル又はスルホ（SO₃H）、及び／又は互変異性基を有する限り、同じように解する。出発材料又は式Iの化合物について本明細書で述べられているとき、置換基、化合物、互変異性体、塩、複数の置換基、複数の化合物、複数の互変異性体もしくは塩は、単数形又は複数形の利用に関係なく「1又は数個」を適宜意味している。出発材料は必要、且つ、有利ならば保護形態で用いられ、適宜脱離されうる。保護基、その導入及び脱離法は方法a）で定義した。

【0185】本化合物及びその塩は水和物の形態、又は結晶化のために用いた溶媒を含みうる結晶状で獲得できうる。

【0186】本発明の方法は先記した出発材料を利用するのが好ましい。

【0187】本発明は、任意の段階で中間体として得られる化合物から出発して残りの工程を実施する、又は記載の反応条件のもとで形成される出発材料、その誘導体、例えば塩から出発する態様の方法にも関する。

【0188】本発明は活性成分として式Iの化合物を含んで成る薬理的組成物にも関連する。特に好ましいのは経腸、特に経口及び非経口用組成物である。この組成物は活性成分のみ、又は好ましくは薬理的補助剤と一緒に含んで成る。活性成分の投与量は処置すべき疾患、種、年齢、体重、及び個体の状況、並びに投与方法に依存するであろう。

【0189】代表的な温血種、特に前記の疾患、詳しくはタンパク質キナーゼの阻害に応答する疾患、例えば乾癬又は腫瘍に苦しむ人間への投与に適する、式Iの化合物、又は塩形成基が組成物するならその塩を、タンパク質キナーゼを阻害するのに有効な量で、少なくとも1種の薬理的に許容される補助剤と一緒に含んで成る組成物が好ましい。

【0190】該薬理的組成物は活性成分を約5～約95%含んで成り、個別投与に付される投与形態は好ましくは約20%～約90%の活性成分含んで成り、そして個別投与に付されない投与形態は好ましくは約5%～約20%の活性成分を含んで成る。単位投与形態、例えば糖衣錠、錠剤、カプセルは約0.05g～約1.0gの活性成分を含んで成る。

【0191】本発明の薬理的組成物は、常用の方法、例えば常用の混合、顆粒化、糖衣、溶解又は凍結乾燥により調製される。例えば経口投与用薬理的組成物は、活性成分を1もしくは数種の固形補助剤と混ぜ、所望するならばこの混合物を顆粒化し、そして所望するならばこの顆粒を錠剤又は糖衣錠コアへと、更なる賦形剤を伴

って又は伴わないで加工することにより得られうる。

【0192】好適な補助剤は、特に増量剤、例えば、糖類、例えば、ラクトース、シュクロース、マニトール又はソルビトール、セルロース調製物及び／又はリン酸カルシウム、例えば、リン酸3カルシウム又はリン酸水素カルシウム、及び結合剤、例えば、例えば、トウモロコシ、小麦、米又はポテトの澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び／又は、ポリビニルピロリドン、及び／又は、所望により、崩壊剤、例えば、上記の澱粉、またカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸若しくはそれらの塩、例えば、アルギン酸ナトリウムである。その他の賦形剤は、特に流れ調整剤（flow conditioner）及び粘滑剤、例えば、珪酸、滑石（talc）、ステアリン酸又はそれらの塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム、及び／又はポリエチレングリコールである。糖剤のコア（dragee core）は、好適な、場合により腸の、被覆により、とりわけ、アラビアガム、滑石、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又はチタニウム・ジオキサイドを含んで成ることができる濃縮糖溶液、又は好適な有機溶媒中の被覆溶液を使用しながら、又は、腸の被覆の調製のためには、好適なセルロース調製物、例えば、フタル酸エチルセルロース又はフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用しながら、提供される。染料又は顔料は、錠剤又は糖剤の被覆又はカプセルのケースに、例えば、識別の目的のために又は活性成分の異なる投与量を示すために、添加されることができる。

【0193】経口投与用のその他の薬理的組成物はゼラチン及びプラスチックサイザー、例えばグリセロール又はソルビトールより成るゼラチンカプセル又はソフトシールカプセルである。ハードゼラチンカプセルは顆粒状の活性成分を、例えば充填剤、例えばメイズスターチ、バインダー及び／又は潤滑剤、例えばタルク又はステアリン酸マグネシウムとの、安定剤を伴って又は伴わない混合物として含んで成りうる。ソフトカプセルにおいては、この活性成分は好ましくは安定液剤、例えば脂肪油、ラウログリコール（1, 2-プロピレングリコールモノラウレート、Gattefosse S. A. Saint Priest, フランス）、ゲルシール（Gattefosse S. A. Saint Priest, フランス）、又はセサミード油、液状パラフィン又は液状ポリエチレングリコール、例えばPEG 300（Mr 285-315）又はPEG 400（Mr 380-420）の中に溶解又は懸濁されており、安定剤又は洗浄剤、例えばツイーン（商標：ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸モノエステル、Atlas Chem. Ind. Inc. 米国の高標）を加えてよい。

【0194】経口投与用のその他の投与形態は例えば、常用の方法で作られ、且つ、活性成分を懸濁状態で約5%~20%、好ましくは約10%又は個体への投与量が5又は10mlとなるような濃度で含むシロップである。更に適当なのは粉末又は液状の濃縮体であり、これはシェークするとミルクシェークとなりうる。かかる濃縮体は個別の投与をもたらす量で包装できうる。

【0195】適切な薬理学的組成物は、例えば直腸投与できるもの、例えば活性成分と座薬ベースより成る座薬である。適切な座薬ベースは例えば天然又は合成トリグリセリド、パラフィンハイドロカーボン、ポリエチレングリコール又は高級アルカノールである。

【0196】非経口投与用に主として適するのは注射のための水溶性状態の、例えば水溶性塩又は水性懸濁状の活性成分の水性溶液であり、これは増粘剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビール及び／又はデキストランと任意に安定剤を含んで成る。活性成分は任意的に賦形剤と凍結乾燥でき、これは適当な溶媒の添加により非経口投与前に溶解させる。

【0197】非経口投与のために使用できうる溶液は点滴のための溶流としても利用できうる。

【0198】本発明は前記の障害、特にタンパク質キナーゼの障害に応答する障害の処置のための方法にも関連する。本発明の化合物は、かかる処置を必要とする代表的な温血動物、例えば人間に、好ましくは上記の障害に有効な量で予防的又は治療的に投与でき、これは好ましくは薬理学的組成物の形態で使用される。1mg~5000mg、例えば約0.1g~約5g、好ましくは0.5g~約2gの本発明の化合物が約70kgの体重の患者に毎日投与される。

【0199】以下の実施例は本発明を例示する。示している温度はセ氏である。下記の略語を用いている：c a l c. =計算値；エーテル=ジエチルエーテル；F A B - M S =高速原子衝撃質量分析；f. =実験値；s a t. =不飽和；mbar=単位圧力（1mbar=1ヘクトパスカル）；¹H N M R =陽子核磁気共鳴；R T =室温；m. p. =融点；T H F =テトラヒドロフラン；t o r r =単位圧力（1torrは1mm水銀柱に相当；d e c o m p. =分解が伴う。

【0200】溶媒／溶離液混合物の定量比はことわりのない限り容量比（V/V）で示している。

【0201】

【実施例】

実施例1：4, 5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタル酸ジアミド

オートクレーブの中で、290mg（0.7mmol）のジメチル4, 5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタレート

を用いてR Tで過剰のアンモニアを排除し、そして残渣をエチルアセテートで洗った。黄色い懸濁物を濾過し、そしてその固形物をエチルアセテートを用いてよく洗った。これにより、黄色い結晶の表題の化合物が得られた。m. p. 192-194℃, F A B - M S : 383 [M⁺+H]。

【0202】出発材料は下記のように調製した：

a) ジメチル4, 5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタレート

10 60mlの氷酢酸中の2.4g（6mmol）のジメチル4, 5-ビス（トリメチルシリルオキシ）-シクロヘキサ-1, 4-ジエン-1, 2-ジカルボキシレート（実施例1b）及び2.3ml（24mmol）の4-フルオロアニリンの溶液を2時間還流させた。この反応混合物をさまし、溶媒を蒸発させ、こげ茶色の残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を順に、20mlの1NのHCl, 50mlの飽和NaHCO₃溶液、次いで2回水20mlを用いて洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより獲得できた残渣をシリカゲルでエチルアセテート／ヘキサン20 2：1を用いてクロマトグラフィーに付し、そして生成物の画分をエバポレートに付し、そしてエチルアセテート／ヘキサンより再結晶化させた。これは黄色結晶の表題の化合物をもたらした。¹H-NMR（CDCl₃）：δ=7.40（s, 2H）, 7.10-6.80（m, 8H）, 5.70（br s, 2H）, 3.83（s, 6H）。

【0203】b) ジメチル4, 5-ビス（トリメチルシリルオキシ）シクロヘキサ-1, 4-ジエン-1, 2-ジカルボキシレート

30 30mlのトルエン中の7.1g（50mmol）のジメチルアセチレンジカルボキシレート（Fluka, スイス）の溶液をアルゴンのもとで12.5g（50mmol）の2, 3-ビス（トリメチルシリルオキシ）-1, 3-ブタジエン（Aldrich, 西ドイツ）（95%）に滴下し、次いで19時間還流させた。反応混合物をさまし、溶媒を蒸発させ、そして残渣を高真空（0.1mbar, 124-127℃）で蒸留した。これは黄色い高粘性の表題の化合物をもたらした。¹H-NMR（CDCl₃）：δ=0.18（s, 18H）, 3.09（s, 4H）, 3.78（s, 6H）。

【0204】

実施例2：メチル4, 5-ジアニノフタルアミデート350mg（1.06mmol）の4, 5-ジアニノフタルイミドを10mlのメタノールの中で7日間還流に付した。この反応混合物を蒸発させ、そしてその生成物をエチルアセテート／ヘキサン2：1を利用してシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。この生成物の画分を合わせ、そしてエチルアセテート／ヘキサンから結晶化させた。これは薄い黄色の結晶の表題の化合物をもたらし

た。m. p. 176-178℃、FAB-MS: 362 [M⁺+H]。

【0205】出発材料は下記の通りに調製した。

【0206】a) 4, 5-ジアニリノフタルイミド

23mlのエチレングリコール中の230mg (0.7mmol) のジメチル4, 5-ジアニリノフタレート懸濁物を120℃に熱した。攪拌しながらアンモニアを24時間通した。この反応混合物を冷やし、そしてエチルアセテートを用いて抽出した。エチルアセテート相を順に水で3回、そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得た残渣をジクロロメタン/メタノール40:1を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。生成物の画分を合わせ、次いでエバポレートした。これは黄色い結晶の表題の化合物をもたらした。m. p. 215-217℃、FAB-MS: 330 [M⁺+H]。

【0207】

b) ジメチル-4, 5-ジアニリノナフタレート
5.6g (15mmol) のジメチル4, 5-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキサ-1, 4-ジエン-1, 2-ジカルボキシレート(実施例1b)及び5.5ml (60mmol) のアニリンの溶液を60mlの氷酢酸の中で4時間還流に付した。この反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させ、こげ茶色の残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を順に20mlの1NのHCl, 50mlの飽和NaHCO₃溶液、次いで20mlの水で2回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートに付した。粗生成物をエタノールから再結晶化させた。これは黄色い結晶の表題の化合物をもたらした。m. p. 178℃、FAB-MS: 377 [M⁺+H]。

【0208】実施例3: ナトリウム4, 5-ジアニリノフタルアミデート

998mg (3mmol) の4, 5-ジアニリノフタルイミド(実施例2a)を20mlの0.1Nの水酸ナトリウムと30mlのTHFの混合物の中で室温で4日間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液をエチルアセテートを用いて抽出した。表題の化合物が放置によって水から結晶化した。白色結晶; 分解温度170℃; FAB-MS: 348 [M⁺+H]。

【0209】実施例4: ジ-2-ヒドロキシエチル4, 5-ジアニリノフタレート及びメチル2-ヒドロキシエチル4, 5-ビス(アニリノ)フタレート

23mlのエチレングリコール中の230mg (0.7mmol) のジメチル4, 5-ジアニリノフタレートの懸濁物をアンモニアガスで飽和にし、120℃に熱し、次いで24時間攪拌した。この反応混合物を冷やし、飽和塩化ナトリウム溶液を加え、そしてこの混合物をエチルアセテートで抽出した。このエチルアセテート相を順に、水で3回、そして飽和NaCl溶液で1回洗い、硫酸ナト

リウムで乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得た残渣を2:1から1:10に至るヘキサン/エチルアセテートの勾配を利用するシリカゲル上でクロマトグラフィーに付し、そして生成物画分を合わせ、そしてエバポレートに付した。これは薄い黄色の結晶の表題の化合物をもたらした。ジ-2-ヒドロキシエチル4, 5-ジアニリノフタレート、m. p. 162-163℃、FAB-MS: 437 [M⁺+H]、メチル-2-ヒドロキシエチル4, 5-ビス(アニリノ)フタレート、m. p. 170-171℃、FAB-MS: 407 [M⁺+H]。

【0210】実施例5: ビス(2-ヒドロキシエチル)5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート

実施例4に類似して、アンモニアガスで飽和にした4mlのエチレングリコール中の40mg (0.1mmol) のジメチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレートを120℃で24時間熱した。この反応混合物を冷やし、飽和NaCl溶液を加え、そしてこの混合物をエチルアセテートで抽出した。このエチルアセテート相を順に、水で3回、次いで飽和NaCl溶液で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られた残渣をジクロロメタン/メタノール20:1を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、そして生成物画分を合わせ、そしてエバポレートに付した。これは薄い黄色のワックスの表題の化合物をもたらした。¹H-NMR (CDCl₃): 7.45 (m, 4H), 7.3 (t, 6H), 7.1 (s, 2H), 4.3 (t, 4H), 3.8 (m, 8H); FAB-MS: 463 [M⁺+H]。

【0211】出発材料は下記の通りに調製した。

a) ジメチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 4-ジカルボキシレート

2.24g (6mmol) のジメチル4, 5-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキサ-1, 4-ジエン-1, 2-ジカルボキシレート(実施例1b)及び5.1g (24mmol) のN, N'-ジフェニルエチレンジアミン(Sigma, スイス)の溶液を24mlの氷酢酸の中で2時間還流に付した。この反応混合物を冷やし、溶媒をエバポレートに付し、こげ茶色の残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を順に、20mlの1NのHCl, 50mlの飽和NaHCO₃、次いで20mlの水で2回洗い、硫酸ナトリウムで乾かし、そしてエバポレートに付した。粗生成物をヘキサン/エチルアセテート3:1を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、生成物の画分をエバポレートに付し、そして残渣をエタノールから再結晶化させた。これは橙色結晶の表題

化合物をもたらした。FAB-MS: 402 [M⁺], 403 [M⁺ + H]。

【0212】実施例6: 4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミド

固形硼水素化ナトリウム (0.3 g, 0.008 mol) を小分けして攪拌しながらメタノール (40 ml) 中の 4, 5-ジアニリノフタルイミド (実施例 2 a, 0.30 g, 0.91 mmol) の溶液に、最初は黄色であるこの反応溶液が無色となり、そして出発材料が薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、エチルアセテート/ヘキサン 1:1) で検出されなくなるまで添加した。次に NaCl 溶液を加え、そして形成される生成物をエチルアセテートを用いて抽出した。エチルアセテート抽出物の乾燥 (Na₂SO₄) 及びエバポレーションの後、無色の残渣が残る、これはメタノール/エーテルから結晶化した。2 段の結晶工程を経て、無色で粗い結晶の 2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジアニリノベンズアミドが得られ、これは 200℃ で分解を伴って溶けた。C₂₀H₁₉N₃O₂: 分子量 333, f. : 333 (FD-MS)。

【0213】実施例7: 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) -2-ヒドロキシメチルベンズアミド

固形硼水素化ナトリウム (0.6 g, 0.016 mol) を小分けして攪拌しながらメタノール (40 ml) 中の 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルイミド (0.25 g, 0.685 mmol) の溶液に、最初は黄色であるこの反応溶液が無色となり、そして出発材料が薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、エチルアセテート/ヘキサン 1:1) で検出されなくなるまで添加した。次に NaCl 溶液を加え、そして形成される生成物をエチルアセテートを用いて抽出した。エチルアセテート抽出物の乾燥 (Na₂SO₄) 及びエバポレーションの後、無色の残渣が残る、これをメタノール/エーテルから 2 回結晶化させた。これは、無色の結晶の 2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジ (4-フルオロアニリノ) ベンズアミドをもたらした。m. p. 81-82℃。C₂₀H₁₇F₂N₃O₂: 分子量 369.37, cal c. C 65.03%; H 4.64%; N 11.38%; f. C 65.09%; H 4.67%; N 11.55%。

【0214】出発材料は下記の通りに調製した。

a) 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルイミド

実施例 2 a と同様にして、22 ml のエチレングリコール中の 290 mg (0.7 mmol) のジメチル 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) -フタレート を 120℃ で熱し、次いでアンモニアガスを 18 時間攪拌しながら通した。この反応混合物を冷やし、そしてエチルアセテートを用いて抽出した。このエチルアセテート相を順に水で 3 回、次いで飽和 NaCl 溶液で 1 回洗い、Na₂SO₄ で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られる残渣をヘキサン/エチルアセテート

ト 1:1 を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、そして生成物の画分を合わせ、そしてエバポレートした。これは橙色の結晶の表題の化合物をもたらした。m. p. > 220℃、FAB-MS: 366 [M⁺ + H]。

b) ジメチル 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタレート

60 ml の氷酢酸中の 2.4 g (6 mmol) のジメチル 4, 5-ビス (トリメチルシリルオキシ) シクロヘキサ-1, 4-ジエン-1, 2-ジカルボキシレート (実施例 1 b) 及び 2.3 ml (24 mmol) の 4-フルオロアニリンの溶液を 2 時間還流に付した。この反応混合物を冷やし、溶媒を蒸発させ、こげ茶色の残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を順に 20 ml の 1 N の HCl、50 ml の飽和 NaHCO₃ 溶液、次いで 20 ml の水で 2 回洗、Na₂SO₄ で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られた残渣をエチルアセテート/ヘキサン 2:1 を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、そして生成物画分をエバポレートし、次いでエチルアセテート/ヘキサンから再結晶化させた。これは黄色い結晶の表題の化合物をもたらした。¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40 (s, 2 H), 7.10-6.80 (m, 8 H), 5.70 (br s 2 H), 3.83 (s, 6 H)。

【0215】実施例8: 4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチル安息香酸

固形硼水素化ナトリウムを小分けして攪拌しながらメタノール (50 ml) 中の 4, 5-ジアニリノフタル酸無水物 (0.250 g, 0.75 mmol) の溶液に、最初は強い黄色であるこの反応混合物がほぼ无色となるまで加えた。次に NaCl 溶液及び水を加え、pH をクエン酸溶液を用いて 6 にし、そして形成される生成物をエチルアセテートを用いて繰り返し抽出して得た。エチルアセテートの乾燥 (Na₂SO₄) 及びエバポレーションの後、無色の物質が残る、これはエチルアセテート/エーテルより結晶化した。これは長くて薄いプリズムの 2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジアニリノ安息香酸をもたらした。m. p. 158-169℃ (分解)。C₂₀H₁₈N₂O₃: 分子量, cal c. 334, f. 334 (FD-MS)。

【0216】出発材料は下記のように調製した。

a) 4, 5-ジアニリノフタル酸無水物

無水酢酸中の 4, 5-ジアニリノフタル酸の溶液を 60℃ で 30 分熱し、これは強い黄色をもたらした。エバポレーションの後、4, 5-ジアニリノフタル酸無水物の黄色い結晶が残る、そしてこれらの結晶をアセトン/エーテルから再結晶化させた。m. p. 196-197℃。C₂₀H₁₆N₂O₃: 分子量 cal c. 330, f. 330 (FD-MS)。

【0217】b) 4, 5-ジアニリノフタル酸

ジメチル 4, 5-ジアニリノフタレート (実施例 2 b, 3.05 g) をメタノール (500 ml) と 1 M の NaO

113

H (100ml) との混合物の中で2時間還流に付し、酸素は除去しておいた。次にメタノールを真空でエバポレートし、そして反応生成物のアルカリ性溶液を塩酸を用いて酸性化に付した。表題の化合物が迅速に結晶状で沈殿し、そして塩化メチレンからの再結晶化は薄い黄色のとんがったプリズムをもたらし、これは169℃で分解を伴って溶けた。 $C_{20}H_{16}N_2O_4$: 分子量 cal c. 348, f. 348 (FD-MS)。

【0218】実施例9: 5, 6-ジアニリノ-2-オキサインダン-1-オン

高真空での蒸留により (バルブチューブ, 0.1 torr, 浴槽温度 210℃)、2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジアニリノベンズアミド (実施例6) は無色で油状の蒸留物をもたらし、これはアセトン/エーテル中で結晶化した。この表題の生成物は薄い黄色でほとんど無色であり、m.p. が189-190℃の結晶であった。 $C_{20}H_{16}N_2O_2$: 分子量 cal c. 316, f. 316 (FD-MS)。

【0219】実施例10: メチル4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミド

5, 6-ジアニリノ-2-オキサインダン-1-オン (実施例9, 70mg) をエタノール中のメチルアミン (33%, 15ml) と一緒に5gのアスコルビン酸 (酸化防止剤) の添加したシールチューブの中で60℃で3時間熱した。この反応生成物 (エチルアセテート/アセトン 1:1 中の紫色の溶液) をエチルアセテートを用いてシリカゲルで濾過し、その際濃い紫色の物質が残った。無色の溶離液をエバポレートに付し、アセトン/エーテルで再結晶化する結晶が得られた。これは無色のプリズム状の4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミドをもたらした。m.p. 167-169℃。 $C_{21}H_{21}N_2O_2$: 分子量 cal c. 347, f. 347 (FD-MS)。

【0220】実施例11: 4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンゾヒドラジド

5, 6-ジアニリノ-2-オキサインダン-1-オン (実施例9, 0.131g, 0.041mol) とメタノール (20ml) 及びヒドラジン水和物 (0.4ml) をシールチューブの中で70℃で12時間熱した。この反応混合物をエバポレートに付し、そしてその残渣をエチルアセテート/エーテルから2回結晶化させた。2-ヒドロキシメチル-4, 5-ジアニリノベンゾヒドラジドは無色のプリズム (0.070g, 理論値49%) を形成する。m.p. 166-167℃。 $C_{20}H_{20}N_4O_2$: 分子量 cal c. 348, f. 348 (FD-MS)。

【0221】実施例12: 3-ヒドロキシ-4, 5-ジアニリノ-2-ホルミルベンズアミドの互変異性体):

固形水素化リチウムアルミニウム (全部で0.34g: 8.9mmol) を小分けして、攪拌しながらテトラヒド

114

フラン (150ml) 中の4, 5-ジアニリノフタルイミド (実施例2a, 0.493: 1.49mmol) の溶液に加えた。最初は強い黄色であるこの溶液は薄い黄色となった。次に水及びそのpHが約4.5となるような量のクエン酸を加えた。この混合物をセライト (商標: kieselguhr ベース上のフィルター補助材, Fluka, スイス) で濾過し、テトラヒドロフラン及びエチルアセテートで洗い、そしてエチルアセテートでその濾液を抽出した。乾燥及びエバポレーションの後、アモルファスなラッカーが残り、これは少量のエチルアセテートによる初期粉碎により結晶化した。これは薄い黄色い4, 5-ジアニリノ-2-ホルミルベンズアミドの結晶をもたらし、これをメタノール/エタノールからの結晶化により精製した。m.p. 約220℃ (分解) $C_{20}H_{17}N_2O_2$: 分子量 cal c. 331, f. 331 (FD-MS)。

【0222】実施例13: 4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシイミノメチルベンズアミド

この表題の化合物は上記の方法により調製した。

20 【0223】実施例14: 2-アセトキシメチル-4, 5-ジアニリノベンズアミド

3mlの無水酢酸及び3mlのピリジン中の76mgの4, 5-ジアニリノ-2-ヒドロキシメチルベンズアミド (実施例6) の懸濁物をす早く溶かした。室温で3時間放置した後、この反応混合物をトルエンの添加を伴って真空でエバポレートに付した。その無色の残渣が表題の化合物である。 $C_{20}H_{21}N_2O_3$: 分子量 cal c. 375, f. 375 (FD-MS)。

30 【0224】実施例15: 4, 5-ジアニリフタルアニリド

0.106gの4, 5-ジアニリノフタル酸無水物 (実施例8a)、20mlのテトラヒドロフラン及び0.2gのアニリンの混合物を50℃で90分熱した。この混合物を次に真空で乾くまでエバポレートに付した。エバポレーションにより得た残渣をエーテルに溶かし、懸濁している物質を濾過で除去し、そしてこの濾液にペントンを加えた。その後すぐに、薄い黄色い結晶の4, 5-ジアニリフタルアニリドが沈殿した。m.p. 約120℃ (decomp)。 $C_{28}H_{21}N_3O_3$: 分子量 cal c. 423, f. 423 (FD-MS)。

40 【0225】実施例16: (A) ジー (2-ヒドロキシエチル) 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート及び (B) (2-ヒドロキシエチル) メチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート:

40mlのエチレングリコール中の230mg (0.7mmol) のジメチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒド

ナフタレン-2, 3-ジカルボキシレートの懸濁物を120℃に熱した。アンモニアガス流を撹拌しながらゆっくり通した。この反応混合物を冷やし、飽和NaCl溶液を加え、次いでこの混合物をエチルアセテートを用いて抽出した。そのエチルアセテート相を順に水で3回、飽和NaCl溶液で1回洗い、Na₂SO₄で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られた残渣をジクロロメタンを用いてシリカゲルに適用し、そしてクロマトグラフィーに付した。第一生成物画分をエバポレートに付し、そしてその残渣をメタノール/ジエチルエーテルから再結晶化させた。これは黄色結晶の表題の化合物(B)をもたらした。m.p. 155℃、FAB-MS: 463 [M⁺+H]。第二生成物画分を合わせ、そしてエバポレートに付した。残渣をエチルアセテートから再結晶化させた。これは黄色い針状の表題の化合物(A)をもたらした。m.p. 170-172℃、FAB-MS: 493 [M⁺+H]。

【0226】出発材料は下記の通りに調製した。

a) ジメチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレート

96mg (2.2mmol) の水素化ナトリウム(油中の60%の分散物)を、窒素のもとで、10mlの無水DMF中の377mg (1mmol) のジメチル4, 5-ジアニリノフタレート(実施例2b)の溶液に加えた。2mlの無水DMF中の96ml (1.2mmol) のエピクロロヒドリンの溶液をRTで滴下し、そしてこの反応混合物を100℃に熱して12時間撹拌した。この反応混合物を冷やし、溶媒を蒸発させ、黒い残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を水で洗い、Na₂SO₄で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られる残渣をエチルアセテート/ヘキサン2:1を用いシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、そして生成物画分を合わせ、そしてエバポレートに付した。これは薄い黄色い粉末状の表題の化合物をもたらした。m.p. 68℃、FAB-MS: 433 [M⁺+H]。

【0227】実施例17: 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシアミド

オートクレーブの中で、200mg (0.4mmol) の(2-ヒドロキシエチル)5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキシレートを2mlのメタノールに溶かし、そして10mlのアンモニアはその中で凝縮させた。密閉オートクレーブを120℃で24時間熱した。オートクレーブを冷やし、過剰のアンモニアを窒素でRTにて追い出し、そしてその残渣をエチルアセテートを用いて洗った。黄色い懸濁物を濾過し、次いでその濾液をエチルアセテートを用いてよく洗った。これは黄色い結晶の表題の化合物をもたらした。m.

p. 286℃、FAB-MS: 403 [M⁺+H]。

【0228】実施例18: 上記及び下記の方法及び/又は実施例に類似して下記の化合物を調製した:

- (a) 4, 5-ジアニリノフタル酸ジアミド
- (b) 4, 5-ビス(2-ヨードアニリノ)フタル酸ジアミド
- (c) 4, 5-ビス(3-ヨードアニリノ)フタル酸ジアミド(これは実施例1a)に類似して実施例1bの表題の化合物及び3-ヨードアニリン(Fluka, スイス)から調製した、メチル4, 5-ビス(3-ヨードアニリノ)フタレートから実施例に類似して調製)、ジクロロメタンより薄い黄色い結晶、m.p. 244-245℃、FAB-MS. 599 (M⁺+H)
- d) 4, 5-ビス(4-ヨードアニリノ)フタル酸ジアミド
- e) 4, 5-ビス(2-メトキシアニリノ)フタル酸ジアミド
- f) 4, 5-ビス(3-メトキシアニリノ)フタル酸ジアミド
- g) 4, 5-ビス(4-メトキシアニリノ)フタル酸ジアミド
- h) 4, 5-ビス(2-シアノアニリノ)フタル酸ジアミド
- i) 4, 5-ビス(3-シアノアニリノ)フタル酸ジアミド
- j) 4, 5-ビス(4-シアノアニリノ)フタル酸ジアミド
- k) 4, 5-ビス(2-ピリジンアミノ)フタル酸ジアミド
- l) 4, 5-ビス(3-ピリジンアミノ)フタル酸ジアミド
- m) 4, 5-ビス(4-ピリジンアミノ)フタル酸ジアミド
- n) 4, 5-ビス(2-ピリミジンアミノ)フタル酸ジアミド
- o) 4, 5-ビス(4-ピリミジンアミノ)フタル酸ジアミド
- p) 4, 5-ビス(5-ピリミジンアミノ)フタル酸ジアミド
- q) 4, 5-ビス(2-(1, 3, 5-トリアジニル)アミノ)フタル酸ジアミド
- r) 4, 5-ビス(2-フルオロアニリノ)フタル酸ジアミド
- s) 4, 5-ビス(3-フルオロアニリノ)フタル酸ジアミド
- t) 4, 5-ビス(ペンタフルオロアニリノ)フタル酸ジアミド
- u) 4, 5-ビス(4-ヒドロキシアニリノ)フタル酸ジアミド
- v) 4, 5-ビス(3-ヒドロキシアニリノ)フタル酸

ジアミド

w) 4, 5-ビス (2-ヒドロキシアニリノ) フタル酸
ジアミド

x) 4, 5-ビス (4-エチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド

y) 4, 5-ビス (3-エチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド

z) 4, 5-ビス (2-エチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド。

【0229】実施例 19: 上記及び下記の方法及び/又
は実施例に類似して下記の化合物を調製した:

a) 4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド

b) 4, 5-ビス (メチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド

c) 4, 5-ビス (2-メチルアニリノ) フタル酸ジ
アミド

d) 4, 5-ビス (4-カルボキシアニリノ) フタル
酸ジ
アミド

e) 4, 5-ビス (3-カルボキシアニリノ) フタル
酸
ジアミド

f) 4, 5-ビス (2-カルボキシアニリノ) フタル
酸
ジアミド

g) 4, 5-ビス (4-メトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

h) 4, 5-ビス (3-メトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

i) 4, 5-ビス (2-メトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

j) 4, 5-ビス (4-エトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

k) 4, 5-ビス (3-エトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

l) 4, 5-ビス (2-エトキシカルボニルアニリノ)
フタル酸ジ
アミド

m) メチル 4, 5-ビス (2-フルオロアニリノ) フ
タル
アミデード

n) 4, 5-ビス (2-ヨードアニリノ) フタル酸ジ
アミド

o) 4, 5-ビス (3-ヨードアニリノ) フタル酸ジ
アミド

p) 4, 5-ビス (4-ヨードアニリノ) フタル酸ジ
アミド

q) 4, 5-ビス (2-メトキシアニリノ) フタル酸
ジ
アミド

r) 4, 5-ビス (3-メトキシアニリノ) フタル酸
ジ
アミド

s) 4, 5-ビス (4-メトキシアニリノ) フタル酸
ジ
アミド

t) 4, 5-ビス (2-シアノアニリノ) フタル酸ジ
アミド

u) 4, 5-ビス (3-シアノアニリノ) フタル酸ジ
アミド

v) 4, 5-ビス (4-シアノアニリノ) フタル酸ジ
アミド

w) 4, 5-ビス (2-ピリジンアミノ) フタル酸ジ
アミド

x) 4, 5-ビス (3-ピリジンアミノ) フタル酸ジ
アミド

y) 4, 5-ビス (4-ピリジンアミノ) フタル酸ジ
アミド

z) 4, 5-ビス (2-ピリミジンアミン) フタル酸
ジ
アミド。

【0230】実施例 20: 上記又は下記の方法及び/又
は実施例に類似して下記の化合物を調製した:

a) メチル 4, 5-ビス (4-ピリミジンアミノ) フ
タル
アミデード

b) メチル 4, 5-ビス (5-ピリミジンアミノ) フ
タル
アミデード

c) メチル 4, 5-ビス (2-(1, 3, 5-トリアジ
ニル) アミノ) フタルアミデード

d) メチル 4, 5-ビス (3-フルオロアニリノ) フ
タル
アミデード

e) メチル 4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フ
タル
アミデード

f) メチル 4, 5-ビス (ペンタフルオロアニリノ) フ
タル
アミデード

g) メチル 4, 5-ビス (4-ヒドロキシアニリノ) フ
タル
アミデード

h) メチル 4, 5-ビス (3-ヒドロキシアニリノ) フ
タル
アミデード

i) メチル 4, 5-ビス (2-ヒドロキシアニリノ) フ
タル
アミデード

j) メチル 4, 5-ビス (4-エチルアニリノ) フタル
アミデード

k) メチル 4, 5-ビス (3-エチルアニリノ) フタル
アミデード

l) メチル 4, 5-ビス (2-エチルアニリノ) フタル
アミデード

m) メチル 4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタル
アミデード

n) メチル 4, 5-ビス (3-メチルアニリノ) フタル
アミデード

o) メチル 4, 5-ビス (2-メチルアニリノ) フタル
アミデード

p) メチル 4, 5-ビス (4-カルボキシアニリノ) フ
タル
アミデード

q) メチル 4, 5-ビス (3-カルボキシアニリノ) フ
タル
アミデード

r) メチル 4, 5-ビス (2-カルボキシアニリノ) フ
タル
アミデード

- s) メチル4, 5-ビス (4-メトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 t) メチル4, 5-ビス (3-メトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 u) メチル4, 5-ビス (2-メトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 v) メチル4, 5-ビス (4-エトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 w) メチル4, 5-ビス (3-エトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 x) メチル4, 5-ビス (2-エトキシカルボニルアニリノ) フタルアミデート
 y) 4 (3- [3メチルウレイド] プロピル) ジアニリノフタル酸ジアミド。

【0231】実施例21：上記又は下記の方法及び／又は実施例に類似して下記の化合物を調製した：

- a) 4- (2-アミノエチル) -4, 5-ジアニリノフタル酸ジアミド
 b) 4- (3-アミノエチル) -4, 5-ジアニリノフタル酸ジアミド
 c) 4- (3-カルバモイルプロピル) -4, 5-ジアニリノフタル酸ジアミド
 d) 5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド
 e) 6-アミノメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド
 f) メチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 g) メチル4- (3-アミノプロピル) -4, 5-ジアニリノフタルアミデート
 h) メチル4- (3- [3-メチルウレイド] プロピル) -ジアニリノフタルアミデート
 i) メチル4- (2-アミノエチル) -4, 5-ジアニリノフタルアミデート
 j) メチル4- (3-カルバモイルプロピル) -4, 5-ジアニリノフタルアミデート
 k) メチル5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 l) メチル6-アミノメチル-5, 8-ジフェニル-5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 m) 5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド
 n) 4- (3-アミノプロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタル酸アミド

- o) 4- (3- [メチルウレイド] プロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタル酸アミド
 p) 4- (2-アミノエチル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタル酸アミド
 q) 4- (3-カルバモイルプロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタル酸アミド
 r) 5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド
 s) 6-アミノメチル-5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミド
 t) メチル5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 u) メチル4- (3-アミノプロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルアミデート
 v) メチル4- (3- [3-メチルウレイド] プロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルアミデート
 w) メチル4- (2-アミノエチル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルアミデート
 x) メチル4- (3-カルバモイルプロピル) -4, 5-ビス (4-フルオロアニリノ) フタルアミデート
 y) メチル5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシイミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 z) メチル6-アミノメチル-5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート。

【0232】実施例22：上記又は下記の方法及び／又は実施例に類似して下記の化合物を調製した：

- a) メチル5, 8-ビス (4-フルオロフェニル) -5, 8-ジアザ-6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2, 3-ジカルボキサミデート
 b) 4, 5-ビス (N-アリル-N-フェニル) アミノフタル酸アミド (実施例1と同様にして、二次生成物としてのジメチル4, 5-ビス (N-アニリノ) フタレートから調製) ; m. p. 114-116℃, FAB-MS : 428 (M⁺ + H)。

【0233】出発材料ジメチル4, 5-ビス (N-アリルアニリノ) フタレートの調製：15mlのHMPT (ヘキサメチルリン酸トリアミド) 又はDMPU中の3.67g (10mmol) のジメチル4, 5-ビス (アニリノ) フタレート (実施例2b) の溶液を、アルゴンのもとでRTにて、0.6g (15.4mmol) の水素化ナトリウ

ムで処理し、そしてこの混合物を60℃で30分間熱した。この暗赤色の溶液を室温に冷やし、そして真空を5分間適用した(1 torr)。次に、3mlのTHF中の1.5ml(15.2mmol)の1-ブロモ-3-クロロプロパンを滴下し、そしてこの反応混合物をRTで18時間攪拌した。この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、そしてエチルアセテートで抽出し、そして有機相を合わせ、水でよく洗い、Na₂SO₄で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られる残渣をヘキサン/エチルアセテート5:1を用いシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。これは表題の化合物:ジメチル4,5-ビス(アニリノ)-N⁴,N⁵-プロパンジイルフタレートは無色の結晶として供する。FAB-MS:417[M⁺+H];更には無色の油状のジメチル4,5-ビス(N-アリアルアニリノ)フタレートを供する。FAB-MS:457[M⁺+H]。

【0234】実施例23:上記又は下記の方法に類似して下記の化合物を調製した:3-ヒドロキシ-4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)-2-アザインゲン-1-オン(4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)-2-ホルミルベンズアミド[4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタリイミド(実施例7a)から実施例12と類似して調製])の互変異性体。

【0235】実施例24:上記又は下記の方法に類似して下記の化合物を調製した:4,5-ジアニリノ-2-カルバモイル安息香酸。

【0236】実施例25:4,5-ビス(4-メチルアニリノ)-2-ヒドロキシメチルベンズアミド:

固形硼水素化ナトリウム(0.3g,8mmol)を小分けして、40℃のメタノール(40ml)中の4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタリイミド(0.35g,0.98mmol)の溶液に、最初に黄色である反応溶液が無色となり、そして薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、エチルアセテート/ヘキサン1:1)で出発材料がもはや検出されなくなるまで加えた。次にNaCl溶液を加え、そして形成される生成物をエチルアセテートを用いて抽出した。Na₂SO₄で乾燥させ、そしてエチルアセテート抽出物のエバポレーションに付した後、無色の残渣が残し、そしてこの残渣をアセトン/ジエチルエーテルから結晶化させた。2段の結晶工程の後、無色の結晶状の表題の化合物が得られ、これは170~172℃で分解しながら溶解した。C₂₂H₂₃N₃O₂:分子量cal c.361, f.361(FD-MS)。

【0237】出発材料は下記の通りに調製した:

a) ジメチル4,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボキシレート:30mlのトルエン中の7.1g(50mmol)のジメチルアセチレンジカルボキシレート(Fuka,スイス)の溶液をアルゴンのもとで12.5g(50mmol)の2,3-ビス(トリメチルシリルオキシ)-1,

3-ブタジエン(Aldrich,西ドイツ)(95%)に滴下し、そしてこの混合物を次に19時間還流に付した。この反応混合物を冷やし、その溶媒をエバポレートに付し、そして残渣を高真空(0.1mbar,124-127℃)で蒸留した。これは黄色い非常に粘性な表題の化合物をもたらした。¹H-NMR(CDC1₃):8=0.18(s,18H;3.09(s,4H);3.78(s,6H)。

【0238】b) ジメチル4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタレート:540mlの氷酢酸中の50g

(0.134mol)のジメチル4,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボキシレート及び57.4g(0.54mol)のp-トルイジンの溶液を4時間還流に付した。この反応混合物を冷やし、その溶媒を蒸発させ、こげ茶色の残渣をジクロロメタンに溶かし、そしてこの溶液を順に20mlの1NのHCl、50mlの飽和NaHCO₃溶液、次いで水で2回洗い、Na₂SO₄で乾かし、そしてエバポレートに付した。この粗生成物をエタノールから再結晶化させた。これは黄色い結晶状の表題の化をもたらした。m.p.170℃,C₂₄H₂₄N₂O₄,分子量cal c.404, f.404(FD-MS)。

【0239】c) 4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタル酸:ジメチル4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタレート(0.98g)をメタノール(150ml)と2Mの水酸化ナトリウム溶液(25ml)との混合物の中で、酸素を排除して24時間還流に付した。次にメタノールを真空で蒸発させ、そしてこの反応生成物のアルカリ溶液を塩酸を用いて酸性化した。分離したジカルボン酸をテトラヒドロフラン及びエチルアセテートに含ませ、そして粗製のまま処理した。

【0240】d) 4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタル酸無水物:上記の粗4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタル酸の酢酸無水物の溶液60℃で30分熱し、その際、色は強い黄色に変化した。エバポレーションに付した後、4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタル酸無水物が残り、これをアセトン/ジエチルエーテルから再結晶化させた。m.p.221-223℃,C₂₂H₁₈N₂O₃分子量cal c.358, f.358(FD-MS)。

【0241】e) 4,5-ビス(4-メチルアニリノ)-フタリイミド:アンモニアを2-エトキシエタノール(40ml)中の4,5-ビス(4-メチルアニリノ)フタル酸無水物の溶液に通した。次にこの混合物をエバポレートに付し、そして暗色の残渣をシリカゲルでの濾過(溶離液エチルアセテート/ヘキサン1:1)により極性樹脂材料から除去した。精製した表題の化合物は、ジエチルエーテル/ペンタンより赤味を帯びた橙色の非常に粗い結晶をもたらした。m.p.223-235℃(decomp.)。C₂₂H₁₈N₂O₂分子量cal c.35

7, f. 357 (FD-MS)。

【0242】実施例26：3-ヒドロキシ-2-メチル-4, 5-ジアニリノ-2-アザインダン-1-オン (N-メチル-4, 5-ジアニリノ-2-ホルミルベンズアミドの互変異性体)：

固形硼水素化ナトリウム (0.07 g, 1.8 mmol) をメタノール (10 ml) 中のN-メチル-4, 5-ジアニリノフタルイミド (0.07 g, 0.2 mmol) の溶液に40℃で撹拌しながら、最初は黄色である反応混合物から無色となり、そして薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、エチルアセテート/ヘキサン1:1) で出発材料がもはや検出されなくなるまで加えた。次に、得られる生成物にNaCl溶液を加え、次いでこの生成物をエチルアセテートを用いて抽出した。エチルアセテート抽出物の乾燥 (Na₂NO₄) 及びエバポレーションの後、その残渣をエチルアセテート/ヘキサン1:1を溶離液として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。表題の化合物は非常に弱い黄色のバンドの後の主生成物として溶離した。塩化メチレンからエバポレートしたとき、これは薄い黄色い泡を形成した。C₂₁H₁₉N₃O₂, 分子量 cal c. 345, f. 345 (FD-MS)。

【0243】出発材料は下記の通りに調製した：

a) N-メチル-4, 5-ジアニリノフタルイミド：3.3 mlのエチレングリコール中の376 mg (mmol) のジメチル-4, 5-ビス (アニリノ) フタレート (実施例2b) を120℃に熱し、次いでメチルアミンを18時間撹拌しながら通した。この反応混合物を冷やし、次いでエチルアセテートを用いて抽出した。エチルアセテート相を順に水で3回、次いで飽和NaCl溶液で1回洗い、Na₂SO₄で乾かし、そしてエバポレートに付した。エバポレーションにより得られる残渣をヘキサン/エチルアセテート1:1を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーに付し、そして生成物画分を合わせ、そしてエバポレートに付した。これは薄い黄色い結晶の表題の化合物をもたらした。FAB-MS：344 [M⁺ + H], m.p. 195-196℃。

【0244】実施例27：メチル4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタルアミデート：

アセトニリル (25 ml) 及びテトラヒドロフラン (25 ml) 中のメチル4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタレート (0.192 g, 0.49 mmol) の溶液を、炭酸水素アンモニウム (0.080 g, 1 mmol) 及びコーエトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (0.130 g, 0.52 mmol) と一緒に室温で48時間放置した。エバポレートに付したこの反応混合物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、単離された主生成物はR_f=0.53 (シリカゲル60上での薄層クロマトグラフィー；Merck, Darmstadt, 西ドイツ；溶離液エチルアセテート)

であり、これは表題の化合物であった。この表題の化合物はテトラヒドロフラン/ジエチルエーテルから粗いプリズムを形成し、これは175℃で分解し、その際、色は黄色に変化した (イミドの形成)。C₂₃H₂₃N₃O₂, 分子量 cal c. 389, f. 389 (FD-MS)。

【0245】出発材料は下記の通りに調製した：

a) メチル4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタレート：4, 5-ビス (4-メチルアニリノ) フタル酸無水物 (0.10 g；実施例25d) をメタノール (0.30 ml) 及びピリジン (3 ml) と一緒に、4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g) の添加を伴って30分還流に付した。ほぼ無色のこの溶液を次にエバポレートに付し、その残渣をエチルアセテートに含ませ、次いで順にクエン酸溶液、そして濃NaCl溶液で洗った。エチルアセテート溶液の乾燥 (Na₂SO₄) 及びエバポレーションの後、黄色味を帯びるように変化したその残渣をテトラヒドロフラン/ジエチルエーテルから再結晶化させた、表題の化合物が結晶として得られた。m.p. 167-169℃。C₂₃H₂₃N₂O₄, 分子量 cal c. 390, f. 391 (M⁺+1, FAB-MS)。

【0246】実施例28：5000個のカプセルを作り、それぞれは実施例1-27で調製した化合物のいずれかの活性成分0.25 gを含んで成る。

組成

活性成分	1250 g
タルク	180 g
小麦デンプン	120 g
ステアリン酸マグネシウム	80 g
ラクトース	20 g

【0247】手順：粉末状の物質をメッシュサイズ0.6 mmのスクリーンに通し、そして混合した。ゼラチンカプセルに、カプセル充填装によってこの混合物0.33 gを充填した。

【0248】実施例29：EGF-レセプター特異的タンパク質チロシンキナーゼの阻害 (E. McGlynn ら、Euro p. J. Biochem. 207, 265-275 (1992))。

下記の阻害濃度 (I C₅₀, μM) が決定された。

実施例の化合物	I C ₅₀
1	3.29
6	1.1
7	0.5
20 m)	2.41
23	2.09
27	2.41

【0249】実施例30：表皮BALB/MKケラチノサイトの細胞増殖阻害の決定

下記の結果が得られた (I C₅₀；μM)

	I C ₅₀
1	11. 4
2	33
5	25. 3
6	21. 8
7	28. 8
12	31. 1
14	30. 6
17	34. 3
20m)	8. 9
23	24. 6
26	28. 2
27	8. 9

フロントページの続き

(51) Int. Cl. °	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/255	9454-4C		
	31/40	9454-4C		
	31/44	9454-4C		
	31/47	9454-4C		
C 0 7 C	233/47	7106-4H		
	237/42	7106-4H		
	311/08	7419-4H		
	323/24	7419-4H		
	323/39	7419-4H		
	327/26	7106-4H		
	327/48	7106-4H		
C 0 7 D	209/46	8217-4C		
	209/48			
	213/74			
	215/12			
	233/54			
	241/42			
	241/44			
	249/04			
	249/08			
	257/04			
	521/00			

(72)発明者 ウベ トリンクス
 スイス国, 4142 ミュンヘンシュテイン,
 ハウプトシュトラッセ 80/2 *

* (72)発明者 ペーター トラクスラー
 スイス国, 4142 シェーネンブッフ, ビュ
 ンテンリンク 3

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75113 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/82, 239/48, 241/26, A61K
31/455, 31/505, 31/4965, A61P 37/08, 29/00, 43/00

字赤浜宇松久保160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03767

(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 6 月 9 日 (09.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/162692 1999 年 6 月 9 日 (09.06.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久道弘幸 (HISAMICHI, Hiroyuki) [JP/JP]. 田邊一仁 (TANABE, Kazuhito) [JP/JP]. 市川 敦 (ICHIKAWA, Atsushi) [JP/JP]. 折田明子 (ORITA, Akiko) [JP/JP]. 鈴木貴之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]. 恩田健一 (ONDA, Kenichi) [JP/JP]. 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 川添聡一郎 (KAWAZOE, Souichirou) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市大

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

(57) Abstract: Nitrogenous six-membered heterocycle compounds bearing as the substituents -X-A-R³, -N-(R¹)-(R²-substituted Ph) and -CONH₂; salts or prodrugs thereof; and Syk inhibitors containing the compounds, the salts or the prodrugs as the active ingredient, wherein A is (substituted) lower alkylene, (substituted) arylene, or the like; X is NR⁴, CONR⁴, NR⁴CO, O, or S; R¹ and R⁴ are each H, lower alkyl, -CO-lower alkyl, or -SO₂-lower alkyl; R² is H, (substituted) lower alkyl, -O-lower alkyl, -S-lower alkyl, -O-aryl, nitro, cyano, or the like; and R³ is -CO₂H, -CO₂-lower alkyl, -lower alkylene-CO₂H, -NH₂, -alkylene-NH₂, or the like.

/続葉有/



WO 00/75113 A1



(57) 要約:

置換基-X-A-R³、-N(R¹)-(R²で置換された Ph) 及び-CONH₂を有する含窒素6員ヘテロ環化合物又はその塩。

(記号は以下の意味を有する。

A: 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン又は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、

X: NR⁴、CONR⁴、NR⁴CO、O 又は S、

R¹、R⁴: H、低級アルキル、-CO-低級アルキル又は-SO₂-低級アルキル、

R²: H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-S-低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

R³: -CO₂H、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-CONHOH、-CONHO-低級アルキル、-低級アルキレン-CONHOH、-低級アルキレン-CONHO-低級アルキル、-NH₂、-(プロドラッグ化された NH₂)、-低級アルキレン-NH₂ 又は -低級アルキレン-(プロドラッグ化された NH₂)。)

明 細 書

新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に Syk 阻害剤として有用なヘテロ環カルボキサミド誘導体に関する。

背景技術

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患において中心的な役割を果たす I 型（即時型）アレルギー反応は、花粉やハウスダスト等の外来性抗原とそれに特異的なイムノグロブリン E（IgE）との相互作用によって開始される事が知られている。IgE は高親和性の IgE 受容体（Fc ϵ RI）を発現している肥満細胞及び好塩基球の細胞表面に捕獲されており、これに抗原が結合し受容体を架橋すると細胞が活性化され、アナフィラキシー反応を惹起するヒスタミン、セロトニン等の炎症性メディエーターが細胞内分泌顆粒から放出され、また炎症反応の進展に寄与する種々のサイトカイン産生が亢進する事が知られている。

この Fc ϵ RI 活性化に伴う細胞内シグナル伝達には、少なくとも 2 種類の細胞質チロシンキナーゼ、すなわち、Lyn（Eiseman, E. 及び Bolen, J. B., Nature 355 : 78-80 (1992)）、及び Spleen tyrosine kinase (Syk)（Taniguchi, T. 等、J. Biol. Chem. 266 : 15790-15796 (1991)）が関与している事が知られている。Syk は抗原による Fc ϵ RI の架橋後に Lyn によりチロシンリン酸化され、そのチロシンキナーゼ活性が上昇する事が知られている（Hutchcroft, J. E. 等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 : 9107-9111 (1992)）。さらに Fc ϵ RI 活性化により惹起される脱顆粒やサイトカイン産生亢進には Syk の活性が必要不可欠である事が示されている（Rivera, V. M. 及び Brugge, J. S., Mol. Cell. Biol. 15 : 1582-1590 (1995)）。

また、Syk のアンチセンスオリゴヌクレオチドは GM-CSF の好酸球延命作用を抑制することから、Syk が GM-CSF 受容体を介する好酸球の寿命延長シグナルに必須である事が知られている（Yousefi, S. 等、J. Exp. Med. 183:1407-1414 (1996)）。

以上のように、Syk は肥満細胞、好塩基球及び好酸球の機能を制御することで、アレルギー若しくは炎症反応に関与しているとされている。

その他にも、下記の如く Syk は種々の疾患への関与が示唆されている。

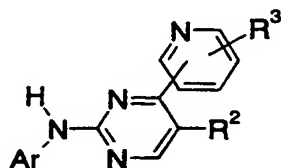
Syk は B 細胞抗原受容体刺激によるホスファチジルイノシトール代謝及び細胞内カルシウム濃度の上昇に深く関与し、B 細胞の活性化に重要な役割を果たしている事が報告されている (Hutchcroft, J. E. 等、J. Biol. Chem. 267:8613-8619 (1992)及び Takata, M. 等、EMBO J. 13:1341-1349 (1994))。従って、Syk 阻害剤は B 細胞の機能を抑制し、B 細胞が産生する抗体が関与する疾患の治療剤となりうると考えられる。

また、Syk は T 細胞抗原受容体に会合し、受容体の架橋により速やかにチロシンリン酸化され活性化される事が報告されている。従って、Lck や ZAP-70 等の他のチロシンキナーゼと協同的に働き、T 細胞活性化シグナルに関与する可能性が示されている (Couture, C. 等、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:5301-5305 (1994)及び Couture, C. 等、Mol. Cell. Biol. 14:5249-5258 (1994))。

また、Syk 欠損マウス由来マクロファージでは、イムノグロブリン G (IgG) 受容体 (Fc γ R) 刺激により惹起される細胞内タンパクのチロシンリン酸化と食食反応が著しく抑制される事が報告されている (Crowley, M. T. 等、J. Exp. Med. 186:1027-1039 (1997))。従って、Syk は Fc γ R を介するマクロファージの食食作用に極めて重要な役割を果たしており、抗体依存性細胞性細胞障害反応 (ADCC) により引き起こされる組織障害への関与が示されている。

更に、Syk 欠損マウス由来の血小板では、コラーゲンにより誘発されるアラキドン酸やセロトニンの遊離及び血小板凝集が顕著に抑制されていることが報告されており (Poole, A. 等、EMBO J. 16:2333-2341 (1997))、血栓への関与が示されている。

そして、Syk 阻害作用を有する化合物として、下式で示される 2-アニリノピリミジン誘導体 (WO98/18782 号公報)、

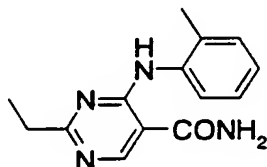


(式中、Ar は、置換されてもよい芳香環基を、R² は、H、ハロゲン又は-X¹-R²ᵃ で

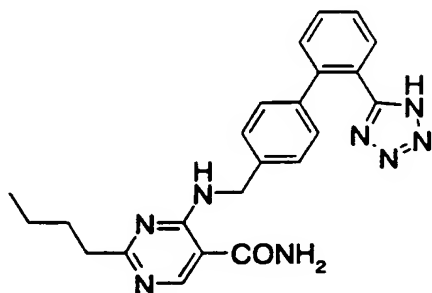
表わされる基をそれぞれ示す。その他の記号は当該公報を参照。)

及び、植物由来の天然物である Piceatannol (Oliver, J. M. 等、J. Biol. Chem. 269 : 29697-29703 (1994)) が報告されている。

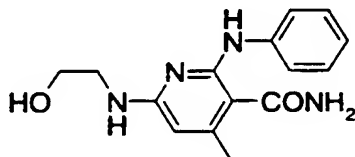
また、置換アミノ基を有するヘテロ環カルボキサミド誘導体として、Indian J. Chem., Sect. B, 16B(10), 932-933 (1978)に下記化合物が



EP475206 及び US5104877 に下記化合物が、



特開昭 49-94677 に下記化合物が

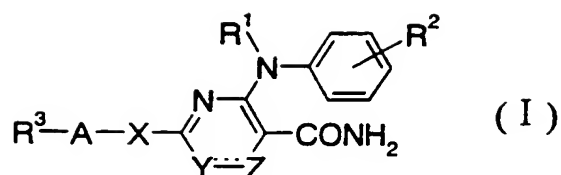


開示されているが、これらの化合物の Syk への作用については開示も示唆もない。

発明の開示

本発明者等は、Syk を阻害する化合物につき、鋭意検討した結果、ヘテロ環カルボキサミド誘導体が良好な Syk 阻害作用を有し、Syk の関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A: 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン及び置換基を有していてもよいシクロアルキレン又は H、

X: NR^4 、 CONR^4 、 NR^4CO 、O 又は S、

Y 及び Z 間の点線: 結合の存在 ($\text{Y}=\text{Z}$) 又は非存在 ($\text{Y}-\text{Z}$)、

$\text{Y}-\text{Z}$: $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^5)$ 又は $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})$ 、

$\text{Y}=\text{Z}$: $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ 、

R^1 、 R^4 : H、低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、

R^2 : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

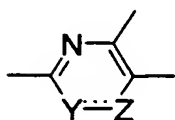
R^3 : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 又は $-\text{低級アルキレン}-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、

R^5 : H 又は低級アルキル基、

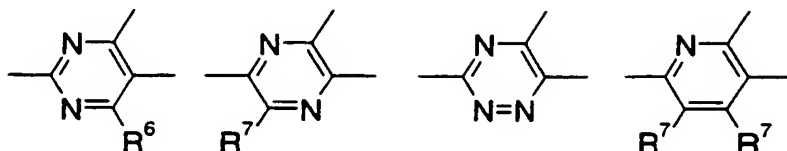
R^6 : 低級アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NR}^1-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{置換基を有していてもよいアリール基}$ 、

R^7 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は R^6 と同一の基。以下同様。)

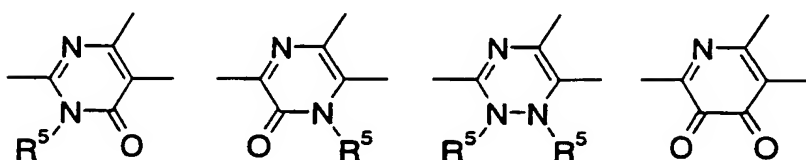
尚、式中 $\text{Y}=\text{Z}$ が $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ の場合、中心ヘテロ環部



は次式のいずれかを表し、



式中 Y-Z が $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$ 又は $C(O)-C(O)$ の場合、中心ヘテロ環部は次式のいずれかを表す。



上記式において、例えば、 $N=C(R^6)$ の R^6 が OH の化合物と $N(R^5)-C(O)$ の R^5 が H の化合物や、 $C(R^7)=N$ の R^7 が OH の化合物と $C(O)-N(R^5)$ の R^5 が H の化合物のように、互変異性体の存在する場合がある。本発明はそれらの異性体も包含する。

また、本発明によれば、上記ヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、殊に Syk チロシンキナーゼ阻害剤が提供される。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、好ましくは炭素数 1～4 の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「低級アルキレン」としては、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキレンであり、特に好ましくはメチレン、エチレン及びブチレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」としては、好ましくは、フルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチル基である。

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」及び「シクロアルキレン」とは、それぞれ「アリール基」、「ヘテロアリール基」及び「シクロアルキル基」より任意の位置の水素原子を除去してなる 2 価基を示す。

「アリール基」として、好ましくは炭素数 6 乃至 14 個の単環乃至 3 環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に 5 乃至 8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えば芳香環より結合するインダニルや 5,6,7,8-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。「アリーレン」として、好ましくは 1,2-フェニレン及び 1,4-フェニレンである。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数 3 乃至 8 個のシクロアルキル基であり、「シクロアルキレン」として更に好ましくは、シクロヘキサン-1,1-ジイル、1,2-シクロペンチレン、1,2-シクロヘキシレン及び 1,4-シクロヘキシレンである。また、シクロアルキル基にベンゼン環が縮環し、例えば 1-もしくは 2-インダニルや 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。

「ヘテロアリール基」としては、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 6 員の単環ヘテロアリール基であり、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チエニル、フリル及びチアゾリル基である。

「置換基を有していてもよい低級アルキレン」、「置換基を有していてもよいアリーレン」、「置換基を有していてもよいヘテロアリーレン」、「置換基を有していてもよいシクロアルキレン」及び「置換基を有していてもよいアリール」における置換基は、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは下記の群より選択される基であり、これらの置換基を 1～4 個有していてもよい。

－低級アルキル、－ハロゲン、－ハロゲンで置換された低級アルキル、－シクロアルキル、－ヘテロアリール、－含窒素飽和ヘテロ環、－ビニル、－(1-プロペニル)、－エチニル、－OH、－O－低級アルキル、－O－低級アルキレン－アリール、－O－アリール、－O－低級アルキレン－アリール－O－低級アルキル、－S－低級アルキレン－アリール、－S－低級アルキレン－アリール－O－低級アルキル、－CONHOH、－CONH－低級アルキル、－CON(低級アルキル)₂、－NO₂ 及び－CN。

また、「プロドラッグ化されたNH₂」とは、生理学的条件下において－NH₂となる当業者に公知の基を意味し、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

好ましくは、(Z)-3-[2-(アセトキシ)フェニル]-2-プロペノイルアミノ、(アセトキシ)メトキシカルボニルアミノ、4-アジドベンジルオキシカルボニルアミノ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-エン-4-イル)メトキシカルボニルアミノ及び[(2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メチリデン]アミノであり、他のこの種の当業者に知られた基を包含する。また、OH、COOH等の基のプロドラッグも本発明に包含する。

本発明化合物の内、式(I)におけるAとしては、好ましくは、低級アルキレン及びシクロアルキレンであり、更に好ましくは、エチレン及びシクロヘキシレンである。R³としては、好ましくは、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-NH₂、-(プロドラッグ化されたNH₂)、-低級アルキレン-NH₂又は-低級アルキレン-(プロドラッグ化されたNH₂)であり、更に好ましくは、-NH₂、-(プロドラッグ化されたNH₂)、-低級アルキレン-NH₂又は-低級アルキレン-(プロドラッグ化されたNH₂)であり、より好ましくは、-NH₂又は-(プロドラッグ化されたNH₂)である。Xとしては好ましくはNR⁴である。Y-Z及びY=Zとしては、好ましくは、N(R⁵)-C(O)、C(O)-N(R⁵)、N=C(R⁶)、C(R⁷)=N及びC(R⁷)=C(R⁷)であり、更に好ましくは、N=C(R⁶)、C(R⁷)=N及びC(R⁷)=C(R⁷)である。

本発明化合物の内、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる：
 6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-エチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-フェノキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(4-メチルスルファニルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3,5-ジメトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)

ノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-ブromoアニリノ)-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド。

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物を包含する。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

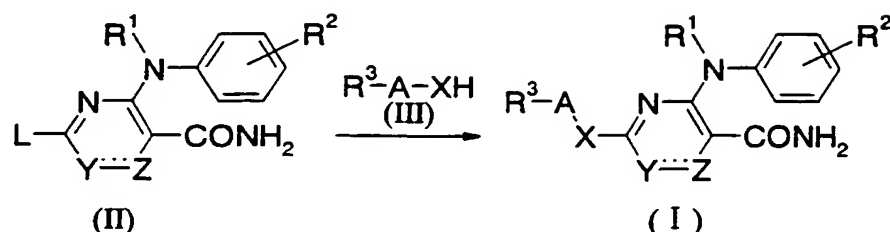
また、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物 (I) 及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

第1製法

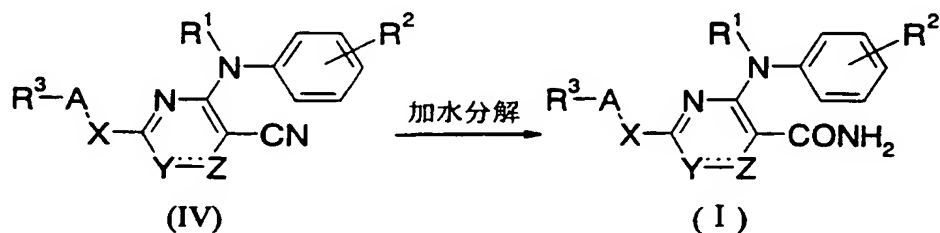


(式中、Lは脱離基を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

本製法は化合物(II)と化合物(III)を反応させ一般式(I)で示される本発明化合物を得る方法である。ここで、Lの脱離基としては、例えばハロゲン、メチルスルファニル、1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中もしくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)、*N*-メチルピロリドン、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物(II)と化合物(III)を等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)の存在下に行うのが有利な場合がある。

第2製法



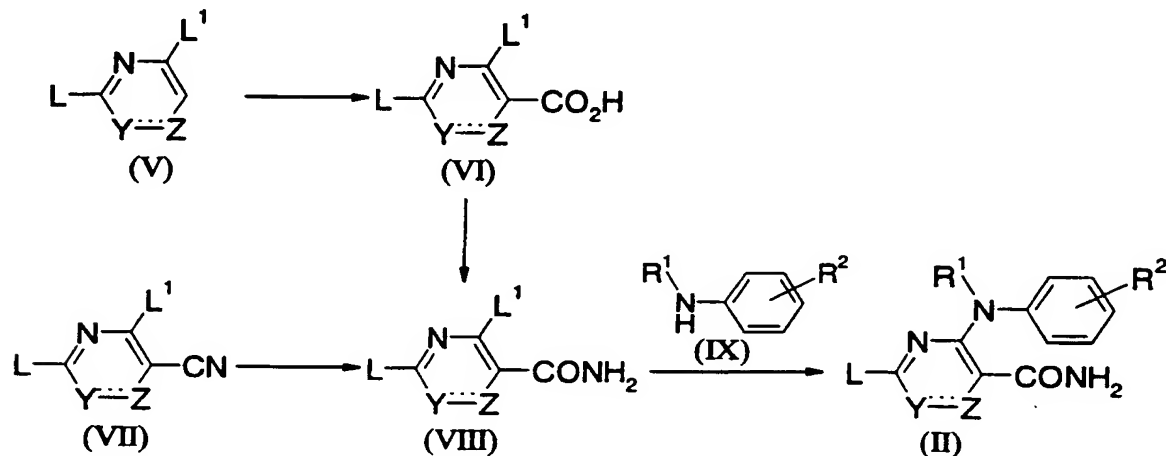
(式中の記号は前記同様。)

本製法はニトリル化合物 (IV) のニトリル基を種々の条件下においてカルボキサミド基へと変換し、本発明化合物 (I) を得る方法である。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、ピリジン、水、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいはアンモニア等の塩基存在下、室温乃至加熱還流下行うことが出来る。さらに過酸化水素等の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応温度は化合物により適宜設定できる。

原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物 (II) 及び (IV) は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

製法 1



(式中、L¹は前記 L と同様の脱離基を示す。他の記号は前記同様。)

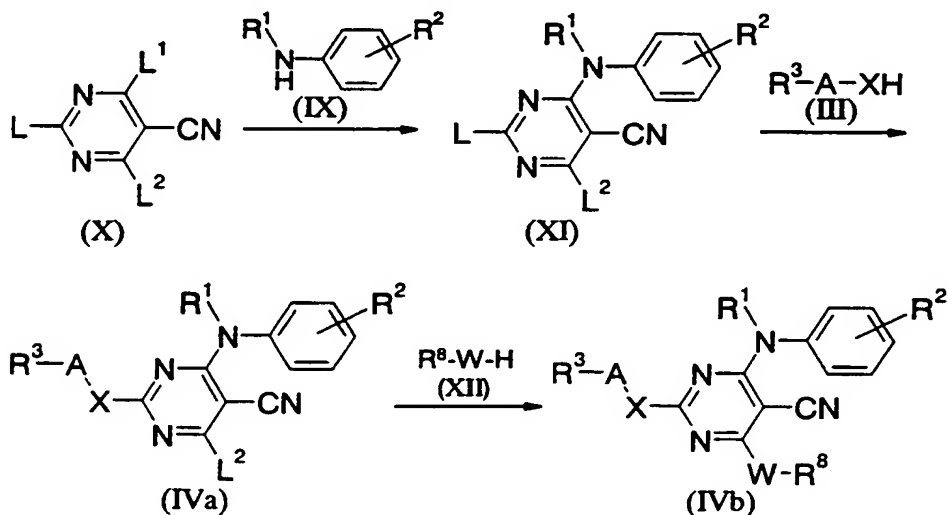
原料化合物 (II) は、化合物 (VIII) とアニリン誘導体 (IX) との置換反応により製造できる。条件は前記第 1 製法と同様に行うことができる。

中間体 (VIII) は、カルボン酸化合物 (VI) を縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等)、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシ

スクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等の存在下、アンモニアで処理することにより製造することができる。溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

中間体 (VI) は、化合物 (V) に種々の条件下においてカルボン酸を導入することにより製造できる。反応はエーテル類、ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、塩基性条件下 (例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンリチウム塩 (LiTMP)、ジイソプロピルアミンリチウム塩 (LDA) 等、あるいはこれに反応を補助する *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、ヘキサメチルフォスホラミド (HMPA)、DMA 等を添加しても良い) においてアニオン化したのち、ドライアイスを加えるもしくは二酸化炭素を吹き込むことにより、 -78°C 乃至氷冷下行うことが出来る。反応温度は化合物により適宜設定できる。

また、中間体 (VIII) は、ニトリル化合物 (VII) の加水分解によっても製造できる。条件は、前記第2製法と同様の条件を適用することができる。



(式中、 L^2 は前記 L と同様の脱離基又は R^6 もしくは R^7 を、 R^8 は一置換基を有していてもよいアリール、一低級アルキレン一置換基を有していてもよいアリール又は一置換基を有していてもよいアリール基を、 W は O 又は NR^1 をそれぞれ示す。他の記号は前記同様。)

原料化合物 (IVb) は、化合物 (IVa) と化合物 (XII) を反応させることにより製

造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、ピリジン等の反応に不活性な溶媒を用い、冷却下乃至加熱下に反応を行う。金属塩塩基存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

原料化合物(IVa)は、化合物(XI)を化合物(III)と反応させることによって製造できる。条件は、前記第1製法と同様に行うことができる。

中間体(XI)は、ニトリル化合物(X)とアニリン誘導体(IX)との置換反応により製造できる。条件は前記第1製法と同様に行うことができる。

また、置換基 R^1 がアルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル基である化合物は、 R^1 が H である化合物を用い常法により製造できる。アルキル基の導入は、ハロゲン化アルキルやアルキルエステルを用い、前記第1製法と同様に行うことができる。 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル基の導入は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF 等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤(DCC、WSC、CDI 等)法等により行うことができる。塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にSyk阻害作用を有するため、Sykの関与する以下の疾患の予防・治療薬として有用である。アレルギー若しくは炎症反応が主たる病因となる疾患(喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触

性皮膚炎、蕁麻疹、食物アレルギー、結膜炎、春季カタル等）、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾せん等）、癌等、免疫反応が関与する疾患（臓器移植時の拒絶反応、移植片対宿主病等）、ADCCが関与する疾患（自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症等）及び血小板凝集が関与する血栓等。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

1. Syk チロシンキナーゼ阻害試験

1) Syk 蛋白質作製：

ヒト Syk 遺伝子は、Jurkat 細胞より調製した total RNA から、3'-末端に 8 アミノ酸残基から成る FLAG タグの遺伝子を結合させた形で、RT-PCR 法を用いてクローニングした。増幅させた cDNA をバキュロウィルス発現システム（GIBCO BRL 社）に含まれるベクター、pFASTBAC HT に組み込んだ。pFASTBAC HT は Syk の 5'-末端にヒスチジン 6 残基から成る His タグを融合できる設計になっている。このプラスミド DNA をバキュロウィルス発現システムに含まれるコンピテントセル、DH10BAC に形質導入し、組み換えウィルスの DNA を作製した。さらに組み換えウィルスの DNA を Sf-9 細胞（ATCC 社）にトランスフェクションすることにより組み換えウィルス（培養上清）を得た。

この組み換えウィルスを感染させた Sf-9 細胞を回収し 1 % Triton X-100 を含む溶菌バッファーで細胞を溶解した。可溶性画分を遠心分離した後、上清を TALON レジン（CLONTECH 社）と混合し、レジンに Syk の His タグ融合蛋白質を吸着させた。レジンを数回洗浄した後、イミダゾールを含むバッファーで Syk の His タグ融合蛋白質を溶出した。

2) Band 3 ペプチド作製：

ヒト赤血球 Band 3（Harrison, M. L. 等、J. Biol. Chem. 269 : 955-959 (1994)）の Tyr-8 を含む 18 アミノ酸残基のペプチド（MEELQDDYEDMMEENLEQ）（配列番号：

1）をペプチド合成機を用いて合成した。Pierce 社のビオチン化キットを用いて、レジンに結合した状態でペプチドの N-末端をビオチン化し、HPLC を用いて精製した。

3) SPA 系を用いた Syk のチロシンキナーゼ活性の測定：

SPA（Scintillation Proximity Assay）とは、Amersham 社により開発された、シン

チレーターを封入したプラスチックビーズの表面に放射活性を有する分子が近接（結合）した場合にシンチレーションが起こる事を利用したシステムである。このビーズには予めストレプトアビジンがコーティングしてあり、基質ペプチドのビオチン部分がこれに結合するものである。

反応液（組成：0.2 μ g Syk、50 mM Tris-HCl (pH 8)、10 mM MgCl_2 、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.4 μ M Band 3ペプチド及び0.1 μ Ci [γ - ^{33}P]ATP (10 mCi/ml, Amersham社) 50 μ lに、被験化合物のDMSO溶液を、1ウェル当たり2 μ l（最終DMSO濃度は4%）添加した。これをOptiPlate™（PACKARD社）に調製し、室温（20～25℃）で1時間静置しチロシンリン酸化を行った。

0.25 mg SPA ビーズ、50 μ M ATP、5 mM EDTA 及び 1% Triton X-100 を含む PBS（反応停止液）を 1 ウェル当たり 150 μ l 添加して反応を停止させた。

プレートをしールして攪拌し、室温で 15 分間静置した後、プレートを1,500回転で3分間遠心し、SPAビーズを沈降させた。TOP COUNT（PACKARD社）を用いて各ウェルの放射活性を測定し、Sykによるチロシンリン酸化活性を算出した。

4) 結果：

本発明の実施例化合物はSykに対し、 IC_{50} 値0.05 μ M以下の阻害活性を示した。また、カルボキサミド基に置換基を有する比較化合物（2-(2-アミノエチルアミノ)-N-メチル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-(2-アミノエチルアミノ)-N,N-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド）は、1 μ Mで全く阻害作用を示さなかった。

2. セロトニン遊離試験

Collado-Escobar（Collado-Escobar, D. 等、J. Immunol. 144 : 3449-3457 (1990)）らにより報告された方法に従った。

実施例 1、2、8、10 及び 11 の化合物はセロトニンの遊離に対し、 IC_{50} 値0.1 μ M以下の阻害活性を示した。

3. マウス受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）試験

5週齢雄性 ICR (CD-1) マウスをエーテルによる軽麻酔下、右耳介皮下に抗ジニトロフェニル-IgE (DNP-IgE) (DNP-IgE 産生ハイブリドーマを腹腔内投与した Balb/c マウスの腹水粗精製品を 1,000 倍希釈したもの) を 10 μ l 皮下投与することによ

り感作した。感作の24時間後に50 μ gのDNP化牛血清アルブミンを含む0.5%エバンズブルー溶液、200 μ lを静脈内投与し、さらにその30分後にマウスを放血致死させ両耳を採取した。被験化合物およびコントロールとしてベヒクルのみを抗原チャレンジの30分前に皮下投与あるいは2時間前に経口投与した。組織中の色素はホルムアミドにより抽出し、620 nmで比色定量した。PCA反応により組織に漏出した色素量は右耳の色素含量より左耳の色素含量を除いた値を用いた。

被験化合物によるPCA抑制率は次式により計算した。なお、式中、C：ベヒクルのみ投与時PCA反応により組織に漏出した色素量、X：被験化合物投与時PCA反応により組織に漏出した色素量を示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - X) \times 100 / C$$

実施例1、2、8、10及び11の化合物はPCA反応を良好に抑制した。

上記の1～3実験結果より、本発明化合物は炎症性メディエーターの遊離を阻害し、アナフィラキシー反応を抑制、特にSyk阻害作用を有する事が確認され、Sykの関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

一般式(I)で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ

プロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001から10 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例

に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例 1

2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの THF 溶液に氷冷下 *n*-ブチルリチウムを加え、更に、2,6-ジクロロピラジンの THF 溶液を -78℃ で加えた。30 分攪拌後、反応溶液にドライアイスを加え 30 分攪拌後、1M 塩酸を加え、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸を得た（淡黄色固体）。FAB-MS: 191 (M-H)⁻。

参考例 2

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸に塩化チオニルを加え、30 分加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタンを加え、アンモニア水を氷冷下加え 1 時間攪拌後、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドを得た（淡黄色固体）。FAB-MS: 192 (M+H)⁺。

参考例 3

文献（W. H. Schlichter 及び A. W. Frahm, Arch. Pharm., 326, 429-436 (1993)）に記載の方法により合成した (1'S,1R,2S)-*N*-[2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミノ]ベンズアミド 一塩酸塩に濃塩酸を加え、3 日間加熱還流した。以下常法により精製後造塩して、(1'S,1R,2S)-2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミン 二塩酸塩を得た（無色固体）。FAB-MS: 219 (M+H)⁺。

参考例 4

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドのアセトニトリル溶液に 3-メチルアニリン及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを加え 17 時間加熱還流後、以下常法により精製して、5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミドを得た（黄色固体）。

参考例 5

6-(3-ブロモアニリノ)-2-[*cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-クロロピリミジン-5-カルボニトリルの DMSO 溶液に炭酸カリウム及び、31%過酸化水素水を加え、室温下 13 時間攪拌後、常法により精製して、6-(3-ブロモアニリノ)-2-[*cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミドを得た（黄色固体）。

参考例 6

2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-クロロ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル及び DMF の混合物に o-クロロフェノール及び 60%水素化ナトリウムを氷冷下に加え、室温下 30 分間、70℃で 5 時間攪拌後、常法により精製して、2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た（無色結晶）。

参考例 7

ベンジルアルコールと DMF の混合物に 60%水素化ナトリウムを氷冷下に加え、この混合物に 2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-6-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを加え、60℃にて 40 分間攪拌し、反応液に蒸留水を加え生じた沈殿物を濾取した。この濾物を以下参考例 4 と同様に処理して、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ベンジロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た（無色固体）。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例 4 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 8 ～ 23 の化合物を、参考例 5 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 24 及び 25 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例 4 ～ 25 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1 に示す。

実施例 1

6-クロロ-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 223 mg とトルエンの混合物に cis-1,2-シクロヘキサンジアミン 486 mg を加え、5 日間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取し、6-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 一塩酸塩 172 mg を褐色固体として得た。

実施例 2

5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 605 mg とアセトニトリル 10 ml の混合物に cis-1,2-シクロヘキサンジアミン 2.76 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取した。得られた固体をクロロホルム及び 2-プロパノールの混合溶媒に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を DMF

酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、5-(*cis*-2-アミノヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 230 mg を黄色結晶として得た。

実施例 3

2-(*cis*-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ベンジルオキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 558 mg、エタノール 10 ml 及び THF 20 ml の混合物に 10% パラジウム-炭素粉末 200 mg を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に蒸留水を加え濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール-水の混合溶媒から再結晶して、2-(*cis*-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 267 mg を無色固体として得た。

実施例 4

6-(3-ブロモアニリノ)-2-[*cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 326 mg とメタノール 10 ml の混合物に 4M 塩酸-酢酸エチル溶液 5 ml を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応後、析出物を濾取することにより 6-(3-ブロモアニリノ)-2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 110 mg を得た（無色結晶）。

以下、上記の実施例 1 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 5～7 の化合物を、実施例 2 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 8～11 の化合物を、実施例 3 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 12～14 の化合物を、実施例 4 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 15 及び 16 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例 1～16 の化合物の構造及び物理化学的データを表 2 に示す。

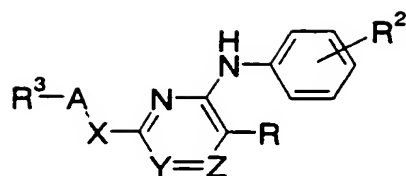
また、表 3～11 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中、次に示す略号を用いる。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば 3,5-Me は 3,5-ジメチルを示す。

Rex : 参考例番号、Ex : 実施例番号、Cmpd : 化合物番号、Ph : フェニル、Me : メチル、Et : エチル、tBu : *tert*-ブチル、Boc : tBuO-CO-、Bn : ベンジル、Ac : アセチル、BCA : *cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ、PEA : (1'S,1R,2S)-2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミノ、CCA : *cis*-2-アミノ

シクロヘキシルアミノ、ACA：(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ。Sal：塩（空欄：フリー体；HCl：塩酸塩）、Dat：物理化学的データ（F：FAB-MS(M+H)⁺；FN：FAB-MS(M-H)⁻；M：融点（℃）；A：比旋光度[α]_D（MeOH））。また、R²が、3,4-(CH)₄の化合物は隣接するベンゼン環と一体となって 2-ナフチル基を、OCH₂Oはメチレンジオキシ基をそれぞれ示す。

表 1





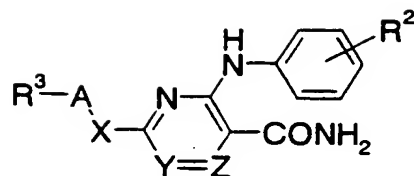
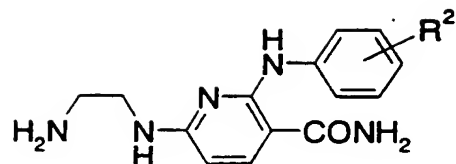
Rex	R ³ -A-X-	R ²	Y	Z	R	Dat
4	Cl	3-Me	CH	N	CONH ₂	F: 263
5	BCA	3-Br	N	C-OH	CONH ₂	F: 522
6	BCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CN	F: 549
7	CCA	3-Me	N	C-OBn	CONH ₂	F: 447
8	Cl	3-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 279
9	Cl	3-PhO	CH	N	CONH ₂	FN: 339
10	Cl	3,5-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 309
11	Cl	4-MeS	CH	N	CONH ₂	F: 294
12	Cl	3-Me	CH	CH	CONH ₂	F: 262
13	Cl	3-CF ₃	CH	CH	CONH ₂	F: 316
14	Cl	3-Et	CH	CH	CONH ₂	F: 276
15	Cl	3,5-Me	CH	CH	CONH ₂	F: 276
16	Cl	3-Me	N	C-Cl	CN	F: 279
17	Cl	3-Br	N	C-Cl	CN	F: 344
18	BocHN 	3-Me	N	C-Cl	CN	FN: 401
19	BCA	3-Me	N	C-Cl	CN	F: 457
20	BCA	3-Br	N	C-Cl	CN	F: 522
21	PEA	3-Me	CH	N	CONH ₂	F: 445
22	PEA	3-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 461
23	PEA	3,5-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 491
24	BocHN 	3-Me	N	C-OH	CONH ₂	F: 403
25	BCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CONH ₂	F: 567

表 2



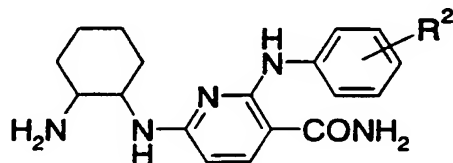
Ex	R ³ -A-X-	R ²	Y	Z	Sal	Dat
1	CCA	3-Me	CH	CH	HCl	F:340
2	CCA	3-Me	CH	N		F:341; M:221-224
3	CCA	3-Me	N	C-OH		F:357; M:280-285
4	CCA	3-Br	N	C-OH	HCl	F:421, 423
5		3-CF ₃	CH	CH		F:340; M:172-176
6		3-Et	CH	CH		F: 300; M:134-136
7	CCA	3,5-Me	CH	CH	HCl	F:354
8	CCA	3-MeO	CH	N		F:357; M:194-197
9	CCA	3-PhO	CH	N		F:419
10	CCA	3,5-MeO	CH	N		F:387; M:210-212
11	CCA	4-MeS	CH	N		F:373
12	ACA	3-Me	CH	N		F:341; A:+78° (C=0.1)
13	ACA	3-MeO	CH	N		F:357; A:+89° (C=0.2)
14	ACA	3,5-MeO	CH	N		F:387; A:+82° (C=0.2)
15	CCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)		F:467
16		3-Me	N	C-OH		F:303

表 3



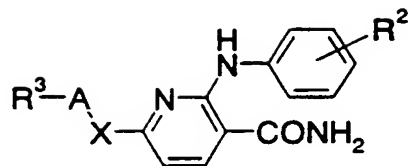
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
1	2-Br	10	2-H ₂ N	19	2-PhO	28	2-Bu
2	3-Br	11	3-H ₂ N	20	3-PhO	29	3-Bu
3	4-Br	12	4-H ₂ N	21	4-PhO	30	4-Bu
4	2-Cl	13	2-Ac	22	2-MeO	31	3,5-Cl
5	3-Cl	14	3-Ac	23	3-MeO	32	3,5-MeO
6	4-Cl	15	4-Ac	24	4-MeO	33	3,5-Me
7	2-HOCH ₂	16	2-MeS	25	2-Me	34	2,3-OCH ₂ O
8	3-HOCH ₂	17	3-MeS	26	3-Me	35	3,4-OCH ₂ O
9	4-HOCH ₂	18	4-MeS	27	4-Me	36	3,4-(CH) ₄

表 4



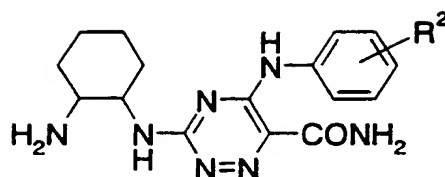
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
37	2-Br	46	2-H ₂ N	55	2-PhO	64	3-Et
38	3-Br	47	3-H ₂ N	56	3-PhO	65	4-Et
39	4-Br	48	4-H ₂ N	57	4-PhO	66	3-Pr
40	2-Cl	49	2-Ac	58	2-MeO	67	3-Bu
41	3-Cl	50	3-Ac	59	3-MeO	68	3,5-Cl
42	4-Cl	51	4-Ac	60	4-MeO	69	3,5-MeO
43	2-HOCH ₂	52	2-MeS	61	2-Me	70	2,3-OCH ₂ O
44	3-HOCH ₂	53	3-MeS	62	4-Me	71	3,4-OCH ₂ O
45	4-HOCH ₂	54	4-MeS	63	2-Et	72	3,4-(CH) ₄

表 5



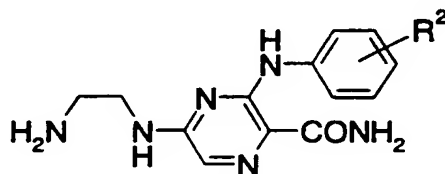
Cmpd	R ³ -A-X-	R ²	Cmpd	R ³ -A-X-	R ²
73		3-Me	97		3-Me
74		3-Br	98		3-Br
75		3-MeO	99		3-MeO
76		3-Me	100		3-Me
77		3-Br	101		3-Br
78		3-MeO	102		3-MeO
79		3-Me	103		3-Me
80		3-Br	104		3-Br
81		3-MeO	105		3-MeO
82		3-Me	106		3-Me
83		3-Br	107		3-Br
84		3-MeO	108		3-MeO
85		3-Me	109		3-Me
86		3-Br	110		3-Br
87		3-MeO	111		3-MeO
88		3-Me	112		3-Me
89		3-Br	113		3-Br
90		3-MeO	114		3-MeO
91		3-Me	115		3-Me
92		3-Br	116		3-Br
93		3-MeO	117		3-MeO
94		3-Me	118		3-Me
95		3-Br	119		3-Br
96		3-MeO	120		3-MeO

表 6



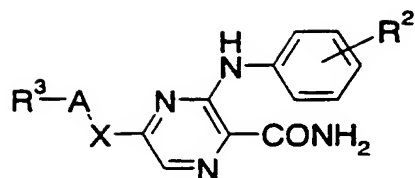
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
121	2-Br	130	2-H ₂ N	139	2-PhO	148	2-Et
122	3-Br	131	3-H ₂ N	140	3-PhO	149	3-Et
123	4-Br	132	4-H ₂ N	141	4-PhO	150	4-Et
124	2-Cl	133	2-Ac	142	2-MeO	151	3,5-Cl
125	3-Cl	134	3-Ac	143	3-MeO	152	3,5-MeO
126	4-Cl	135	4-Ac	144	4-MeO	153	3,5-Me
127	2-HOCH ₂	136	2-MeS	145	2-Me	154	2,3-OCH ₂ O
128	3-HOCH ₂	137	3-MeS	146	3-Me	155	3,4-OCH ₂ O
129	4-HOCH ₂	138	4-MeS	147	4-Me	156	3,4-(CH) ₄

表 7



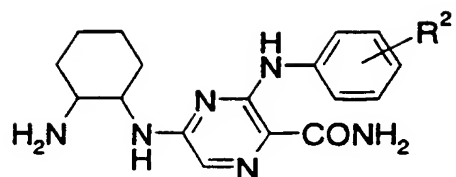
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
157	2-Br	166	2-HOCH ₂	175	2-MeS	184	4-Me
158	3-Br	167	3-HOCH ₂	176	3-MeS	185	2-Et
159	4-Br	168	4-HOCH ₂	177	4-MeS	186	3-Et
160	2-Cl	169	2-H ₂ N	178	2-PhO	187	4-Et
161	3-Cl	170	3-H ₂ N	179	3-PhO	188	3,5-MeO
162	4-Cl	171	4-H ₂ N	180	4-PhO	189	3,5-Me
163	2-F	172	2-Ac	181	2-MeO	190	2,3-OCH ₂ O
164	3-F	173	3-Ac	182	4-MeO	191	3,4-OCH ₂ O
165	4-F	174	4-Ac	183	2-Me	192	3,4-(CH) ₄

表 8



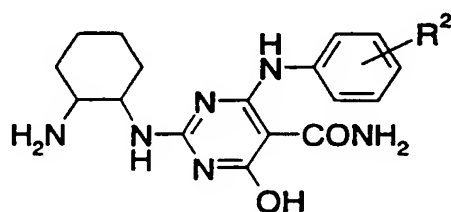
Cmpd	R ³ -A-X-	R ²	Cmpd	R ³ -A-X-	R ²
193		3-Me	217		3-Me
194		3-Br	218		3-Br
195		3-MeO	219		3-MeO
196		3-Me	220		3-Me
197		3-Br	221		3-Br
198		3-MeO	222		3-MeO
199		3-Me	223		3-Me
200		3-Br	224		3-Br
201		3-MeO	225		3-MeO
202		3-Me	226		3-Me
203		3-Br	227		3-Br
204		3-MeO	228		3-MeO
205		3-Me	229		3-Me
206		3-Br	230		3-Br
207		3-MeO	231		3-MeO
208		3-Me	232		3-Me
209		3-Br	233		3-Br
210		3-MeO	234		3-MeO
211		3-Me	235		3-Me
212		3-Br	236		3-Br
213		3-MeO	237		3-MeO
214		3-Me	238		3-Me
215		3-Br	239		3-Br
216		3-MeO	240		3-MeO

表 9



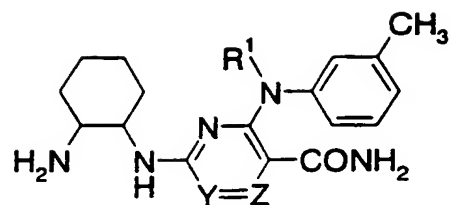
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
241	2-Br	250	2-H ₂ N	259	2-PhO	268	2-CN
242	4-Br	251	3-H ₂ N	260	4-PhO	269	3-CN
243	2-Cl	252	4-H ₂ N	261	2-MeO	270	4-CN
244	4-Cl	253	2-Ac	262	4-MeO	271	3,5-Br
245	2-F	254	3-Ac	263	2-Et	272	3,5-Cl
246	4-F	255	4-Ac	264	4-Et	273	3,5-F
247	2-HOCH ₂	256	2-MeS	265	2-NO ₂	274	2,3-OCH ₂ O
248	3-HOCH ₂	257	3-MeS	266	3-NO ₂	275	3,4-OCH ₂ O
249	4-HOCH ₂	258	4-MeS	267	4-NO ₂	276	3,4-(CH) ₄

表 10



Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
277	2-F	286	2-H ₂ N	295	2-PhO	304	2-Bu
278	3-F	287	3-H ₂ N	296	3-PhO	305	3-Bu
279	4-F	288	4-H ₂ N	297	4-PhO	306	4-Bu
280	2-Cl	289	2-Ac	298	2-MeO	307	3,5-Cl
281	3-Cl	290	3-Ac	299	3-MeO	308	3,5-MeO
282	4-Cl	291	4-Ac	300	4-MeO	309	3,5-Me
283	2-HOCH ₂	292	2-MeS	301	2-Et	310	2,3-OCH ₂ O
284	3-HOCH ₂	293	3-MeS	302	3-Et	311	3,4-OCH ₂ O
285	4-HOCH ₂	294	4-MeS	303	4-Et	312	3,4-(CH) ₄

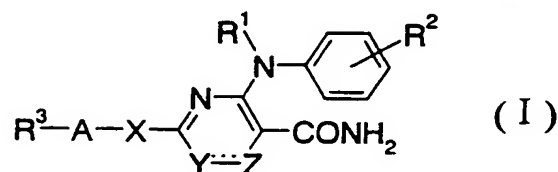
表 1 1



Cmpd	R ¹	Y	Z	Cmpd	R ¹	Y	Z
313	Me	CH	CH	319	H	N	C(NHPh)
314	Ac			320			C(NMePh)
315	MeSO ₂			321			C-Me
316	Me	CH	N	322			C-Ph
317	Ac			323			C-OMe
318	MeSO ₂						

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩。



[式中の記号は以下の意味を有する。

A: 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン又は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、

X: NR^4 、 CONR^4 、 NR^4CO 、O 又は S、

Y 及び Z 間の点線: 結合の存在 ($\text{Y}=\text{Z}$) 又は非存在 ($\text{Y}-\text{Z}$)、

$\text{Y}-\text{Z}$: $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^5)$ 又は $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})$ 、

$\text{Y}=\text{Z}$: $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ 、

R^1 、 R^4 : H、低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、

R^2 : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

R^3 : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 又は $-\text{低級アルキレン}-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、

R^5 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は低級アルキル基、

R^6 : 低級アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NR}^1$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は置換基を有していてもよいアリール基、

R^7 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は R^6 と同一の基。]

2. X が NR^4 かつ A が低級アルキレン又はシクロアルキレンである請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。
3. Y=Z が、 $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ である請求の範囲 2 記載の化合物又はその塩。
4. 6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-エチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-フェノキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(4-メチルスルファニルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3,5-ジメトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド及び 2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドから選択される請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。
5. 請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
6. Syk 阻害剤である請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

Sequence Listing

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Novel Heterocyclecarboxamide Derivatives

<130> Y0013-PCT

<150> JP P1999-162692

<151> 1999-06-09

<160> 1

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(18)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 1

Met Glu Glu Leu Gln Asp Asp Tyr Glu Asp Met Met Glu Glu Asn Leu

1

5

10

15

Glu Gln

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 241/00-26, A61K31/00-505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.), 24 June, 1999 (24.06.99) & AU, 99/15071, A1 See Claims; the whole document	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG), 20 March, 1995 (20.03.95) & EP, 600832, A1	1-6
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION), 06 July, 1995 (06.07.95) & EP, 738144, A4 & JP, 9-507846, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 August, 2000 (25.08.00)

Date of mailing of the international search report
12 September, 2000 (12.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl. ⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl. ⁷ C07D213/00-82, 239/00-82, 241/00-26, A61K31/00-505		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) &AU, 99/15071, A1 請求の範囲および文献の全記載を参照。	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG) 20. 3月. 1995 (20. 03. 95) &EP, 600832, A1	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 08. 00	国際調査報告の発送日 12.09.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION) 6. 7月 1995 (06. 07. 95) &EP, 738144, A4 &JP, 9-507846, A	1-6

PCT

REC'D 20 JUL 2001

国際予備審査報告

WIPO

PCT

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 Y0013-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03767	国際出願日 (日.月.年) 09.06.00	優先日 (日.月.年) 09.06.99
国際特許分類(IPC) Int Cl. ⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.10.00	国際予備審査報告を作成した日 04.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9164

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告には、以下の文献が示されている。

文献1/JP, 7-76562, A

文献2/WO, 95/17888, A1

文献1は、タンパク質キナーゼ阻害活性を有するジアミノ安息香酸誘導体に関する文献である。

文献2は、PKC阻害作用を有するフェニルメチルヘキサナムド誘導体に関する文献である。

請求の範囲1-4に記載された化合物のように、芳香族6員複素環の互いにo-位に相当する位置に炭化水素で置換された異種原子を有し、かつ、その一方は、複素環上に置換した別の置換基であるカルボキサミドに隣接する位置に結合した炭化水素置換窒素原子であるような化学構造を有する化合物は、国際調査報告に示されたいずれの文献にも示されておらず、また、これら文献の記載から自明でもない。したがって、請求の範囲1-4に記載されたヘテロ環カルボキサミド誘導体は、PCT第33条(2)および(3)に規定する新規性および進歩性を有する。請求の範囲5, 6に記載された医薬組成物についても同様である。



VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
EX, WO, 99/31073, A1	(24. 06. 99)	(14. 12. 98)	(15. 12. 97)

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

NAGAI, Shozo
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
Patent Department
17-1, Hasune 3-chome
Itabashi-ku
Tokyo 174-8612
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2000 (27.09.00)	
Applicant's or agent's file reference Y0013-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/03767	International filing date (day/month/year) 09 June 2000 (09.06.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 June 1999 (09.06.99)
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
09 June 1999 (09.06.99)	11/162692	JP	27 July 2000 (27.07.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Somsak Thiphrakesone Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 Y0013-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03767	国際出願日 (日.月.年) 09.06.00	優先日 (日.月.年) 09.06.99
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

置換基 $-X-A-R^3$ 、 $-N-(R^1)-(R^2$ で置換されたPh) 及び $-CONH_2$ を有する含窒素6員ヘテロ環化合物、その塩又はプロドラッグ並びに、これを有効成分とする Syk 阻害剤。

(式中、Aは(置換)低級アルキレン、(置換)アリーレン等；Xは NR^4 、 $CONR^4$ 、 NR^4CO 、O、S、 R^1 、 R^4 はH、低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-SO_2-$ 低級アルキル； R^2 はH、(置換)低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、ニトロ、シアノ等； R^3 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-$ アルキレン $-NH_2$ 等から選ばれる。)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 241/00-26, A61K31/00-505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) &AU, 99/15071, A1 請求の範囲および文献の全記載を参照。	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG) 20. 3月. 1995 (20. 03. 95) &EP, 600832, A1	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 08. 00

国際調査報告の発送日

12.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION) 6. 7月 1995 (06. 07. 95) &EP, 738144, A4 &JP, 9-507846, A	1-6

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

MAY 03 2002

RECEIVED

97
Translation
479/10/009276

Applicant's or agent's file reference Y0013-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/03767	International filing date (day/month/year) 09 June 2000 (09.06.00)	Priority date (day/month/year) 09 June 1999 (09.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 213/82, 239/48, 241/26, A61K 31/455, 31/505, 31/4965, A61P 37/08, 29/00, 43/00		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

RECEIVED

JUN 03 2002

TECH CENTER 1600/2900

Date of submission of the demand 11 October 2000 (11.10.00)	Date of completion of this report 04 July 2001 (04.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents were cited in the international search report.

Document 1: JP, 7-76562, A

Document 2: WO, 95/17888, A1

Document 1 concerns diamino benzoic acid derivatives that have protein kinase inhibitory action.

Document 2 concerns phenylmethylhexane amide derivatives that have PKC inhibitory action.

Neither of the documents cited in the international search report discloses compounds having a chemical structure having heterogeneous atoms substituted with carbohydrates at a position mutually corresponding to the ortho-position on an aromatic 6-membered heterocycle, and one of these is nitrogen atom substituted with a carbohydrate bonded at a position adjacent to a carboxamide that is a separate substituent on the heterocycle, and these compounds are not obvious from the descriptions in these documents. Therefore, the heterocyclic carboxamide derivatives set forth in Claims 1-4 appear to be novel and appear to involve an inventive step as defined by PCT Article 33 (2) and (3). The same is true for the medical compositions set forth in Claims 5 and 6.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
EX,WO,99/31073,A1	24 June 1999 (24.06.1999)	14 December 1998 (14.12.1998)	15 December 1997 (15.12.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

10/03977

DISCONTINUED 10/10/77

NATIONAL STAGE APPLICATION

FORM 35 U.S.C. § 37

U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 14 December 2000 (14.12.00)	
International application No.: PCT/JP00/03767	Applicant's or agent's file/reference: Y0013-PCT
International filing date: 09 June 2000 (09.06.00)	Priority date: 09 June 1999 (09.06.99)
Applicant: HISAMICHI, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

11 October 2000 (11.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 241/00-26, A61K31/00-505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.), 24 June, 1999 (24.06.99) & AU, 99/15071, A1 See Claims; the whole document	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG), 20 March, 1995 (20.03.95) & EP, 600832, A1	1-6
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION), 06 July, 1995 (06.07.95) & EP, 738144, A4 & JP, 9-507846, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 August, 2000 (25.08.00)Date of mailing of the international search report
12 September, 2000 (12.09.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NAGAI, Shozo
 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
 Patent Department
 17-1, Hasune 3-chome
 Itabashi-ku
 Tokyo 174-8612
 JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2002 (20.02.02)	
Applicant's or agent's file reference Y0013-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/03767	International filing date (day/month/year) 09 June 2000 (09.06.00)
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,CA,CH,CN,FI,KP,NO,NZ,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,PL,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Eliott PERETTI Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

